

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD

Faculté de Médecine Lyon-Sud

Année 1980 - N° 164

**ESSAI D'INDIVIDUALISATION
DU LYMPHOME DE BURKITT
PARMI LES LYMPHOMES MALINS
NON HODGKINIENS DE L'ENFANT**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon
et soutenue publiquement le 6 mai 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Thierry PHILIP

né le 2 novembre 1949

à Boulogne (92)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD

Faculté de Médecine Lyon-Sud

Année 1980 - N° 164

**ESSAI D'INDIVIDUALISATION
DU LYMPHOME DE BURKITT
PARMI LES LYMPHOMES MALINS
NON HODGKINIENS DE L'ENFANT**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le 6 mai 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Thierry PHILIP

né le 2 novembre 1949

à Boulogne (92)



Ce travail est dédié :

A Orlando

Celui que j'aurais tant voulu guérir...

A Jean-Michel

Celui qui va guérir...

A Benoist

Celui qui est guéri...

Au nom de tous les autres...

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. FRANÇOIS

Le semestre passé à S6 a d'abord été celui de mon orientation définitive et je vous en suis profondément reconnaissant. Ce semestre m'a permis aussi de profiter d'un enseignement que le choix des internes classe tous les 6 mois au premier rang.

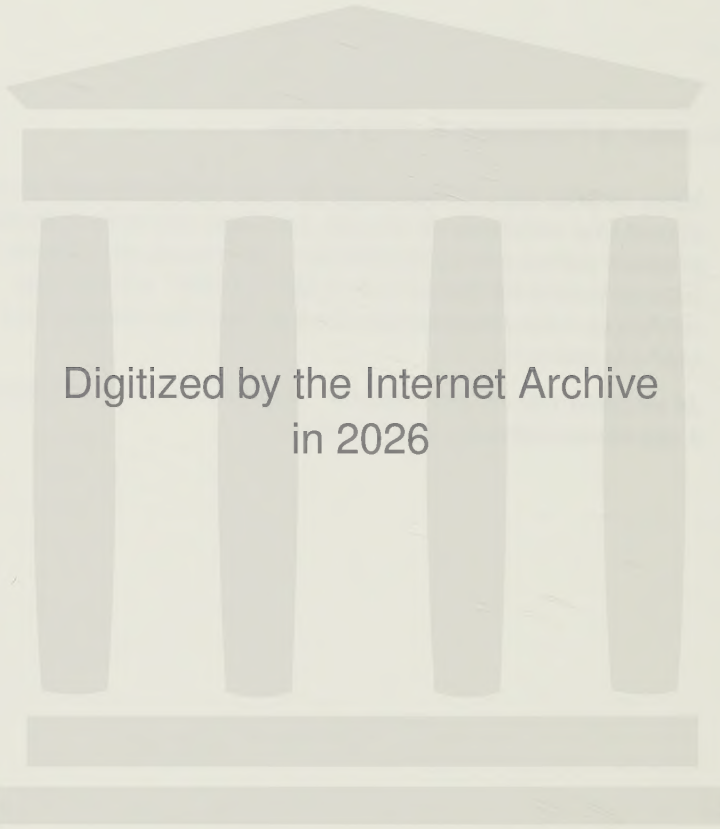
Vous êtes l'avocat d'un service intégré dans la cité et répondant aux besoins dont une seule garde à S fait mesurer l'importance. Vous êtes aussi un chef d'école indiscutable.

En vous remerciant de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, je vous assure de mon fidèle attachement et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur F. FREYCON

Vous m'avez appris l'essentiel de mon métier et vous m'avez donné une méthode de travail. Le poste que vous m'aviez proposé parmi vos collaborateurs m'honore, et la façon dont vous m'avez aidé lorsqu'il m'a fallu choisir, n'a fait que renforcer mon attachement envers celui qui restera pour moi « le patron ».

Je ne peux pas ne pas associer Madame le docteur Freycon à ces remerciements très sincères.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur M.HERMIER

Le semestre à S 6 m'a donné l'impression de faire « deux semestres d'un coup » et de profiter en six mois de deux enseignements majeurs de mon internat.

J'ai retenu la valeur irremplaçable de l'interrogatoire, le doute de principe et surtout un grand respect humain vis-à-vis du malade et de sa famille.

Je vous assure de ma reconnaissance et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur agrégé P.A. BRYON

Ce travail m'a donné l'occasion de profiter de votre enseignement. J'ai conscience d'avoir beaucoup abusé de votre temps et parfois de votre patience, mais je crois que vous avez su pardonner ce qui n'était qu'excès d'enthousiasme.

Si de nombreux points se sont éclaircis pendant ce travail, c'est essentiellement grâce à vous. Au total, cette thèse vous doit beaucoup et en vous remerciant d'avoir bien voulu la juger, je vous assure de mon très profond respect.

A Monsieur le Professeur agrégé N. PHILIPPE

N'ayant pas eu la chance d'être votre interne, je me suis rattrapé en travaillant très souvent sous votre direction depuis deux ans. Vous n'avez ménagé ni votre temps ni vos conseils au cours de ce travail et je vous en suis très reconnaissant. Vous avez montré qu'en hématologie, le travail coopératif entre les équipes locales est une nécessité, même si tout n'est pas toujours facile.

Dans ce souci d'unité qui vous anime et même si je m'éloigne un peu de l'hématologie je vous assure de ma fidélité.

A Madame le Docteur Maud BRUNAT-MENTIGNY

Ce travail est en grande partie le vôtre, puisque plus de la moitié des enfants ont été traités dans votre service. J'espère ne pas avoir trahi votre confiance.

Vous m'avez appris l'oncologie pédiatrique. Vous m'en avez donné les bases, montré les nuances, et vous m'avez fait partager votre grande expérience. On ne s'improvise pas oncologue, et je me rends compte chaque jour du chemin qu'il me reste à parcourir pour le devenir.

Je suis heureux de continuer à apprendre auprès de vous, dans un service où la vie l'emporte malgré tout et où il règne un grand respect de l'enfant et de sa famille dont je me sens solidaire. Je vous assure de ma fidélité et de mon admiration.

Au Docteur R. GERARD-MARCHANT

Ce travail vous doit beaucoup. Vous m'avez accueilli dans votre laboratoire avec une grande gentillesse. Malgré vos nombreuses occupations vous avez bien voulu commenter chaque lame sous le microscope en ma présence, ce qui vous a fait perdre beaucoup de temps. J'espère que cette thèse et ce que j'ai retenu ne vous décevront pas. Je vous assure de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Gilbert LENOIR

Chercheur au centre International de Recherche sur le cancer.

Tu m'as appris que pour faire de la recherche il faut savoir ce que l'on cherche. Tu cherchais des Lymphomes de Burkitt associé à l'EBV en France et tu les as trouvés. Tu cherchais à prouver le rôle du chromosome 14 (car tu n'aimes pas les « impressions ») et on se retrouve à discuter sur le bras long du 8 ce qui ne prouve toujours rien mais complique bien les choses.

Tu ne cherchais probablement pas à démontrer ce que le CIRC pouvait apporter aux médecins hospitaliers lyonnais mais j'ai bien l'impression que sur ce point aussi tu as été parmi les précurseurs et que les échanges ne font que commencer.

Ce travail te doit beaucoup et prouve que les contacts entre cliniciens et chercheurs sont une nécessité.

Je t'assure de mon respect et de ma bien fidèle amitié.

A nos Maîtres dans les hôpitaux de Limoges, de Lyon et de Saint-Etienne.

A tous les médecins du centre Léon Bérard et plus particulièrement au Professeur MAYER et au Docteur POMMATAU

Nous espérons rester digne de leur confiance

Au Professeur J.M. ROBERT

Nous sommes fier d'être issu de l'école lyonnaise de génétique qu'il dirige

A Madame le Docteur J FRAISSE

qui nous a mis « le pied à l'étrier »

Avec reconnaissance, respect et amitié

Au Professeur agrégé B LAURAS

Au Professeur R SOHIER

Au Docteur G SOUILLET

A l'équipe de Pédiatrie de l'Institut Gustave Roussy et plus particulièrement au Professeur J. LEMERLE

Nous remercions très vivement tous ceux qui nous ont aidé dans ce travail et plus particulièrement :

Mademoiselle le Docteur C BAILLY

Mademoiselle le Docteur S BOUCHERON

Madame le Docteur R BOUVIER

Monsieur le Docteur FEROLDI

Madame le Docteur O GENTILHOMME

Madame le Docteur J GILLY

Monsieur le Docteur LESBROS

Madame le Docteur MANEL

Monsieur le Docteur NOEL

Monsieur le Docteur PIALAT

Monsieur le Docteur TOMMASI

Monsieur le Docteur VAUZELLE

DEDICACES PERSONNELLES

A la mémoire de mon grand père André PHILIP

*A mon grand père Pierre WERTHEIMER
Professeur à la faculté , Neurochirurgien des hôpitaux*

*« Nous sommes des nains sur les épaules de géants »
(Confucius)*

Au Professeur R. UMDENSTOCK

Chef du Service de Pédiatrie au CHU de Limoges

C'est dans son service qu'est née ma vocation de pédiatre alors que je venais juste de réussir le baccalauréat. Son grand respect de l'enfant et de sa famille ont toujours été pour moi un exemple et un sujet d'admiration.

Je n'imaginai pas à l'époque que cinq ans plus tard le destin me ramènerait vers Limoges et encore moins que ces remerciements très sincères s'adresseraient le jour de ma thèse à mon beau-père. J'y ajoute toute mon affection.

A Irène

pour « ton sourire et toute ta confiance en moi... »

A Mathilde et Thomas

A Mamie et « Mity »

A mes parents

A mes beaux parents

A mes frères et sœurs

A mes beaux frères et belles sœurs

A toute ma famille

« Les racines de ma vie »

Aux Docteurs

Alain EVRARD

Jean Pierre FOURQUET

Philippe MERCIER

Marc SINDOU

et à tous mes amis

pour ce qu'ils m'ont donné

A Madame CORTICHIATO

Cheftaine du service de pédiatrie du centre Léon-Bérard

A Madame GABRIELLE

Aux Infirmières du service

A tout le personnel du service de pédiatrie

avec beaucoup d'estime et d'admiration

« Il faut croire au soleil même quand il ne brille pas »

INTRODUCTION

Ce travail regroupe 110 observations de lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant observés pendant une période de 15 ans dans les services de Pédiatrie de LYON et de SAINT-ÉTIENNE.

36 dossiers consultés ont dû être éliminés pour des raisons qui sont précisées par ailleurs. Cela porte à 146 le nombre total de malades, ce qui représente à peu près 9 cas nouveaux, chaque année, dans notre région. Si les leucémies représentent environ 50 % des affections malignes de l'enfant, les lymphomes non hodgkiniens ne viennent qu'au cinquième rang des autres tumeurs après les tumeurs du système nerveux central et sympathique, les tumeurs du rein, les tumeurs du tissu conjonctif et les tumeurs osseuses.

Il nous est apparu d'emblée que la frontière nosologique entre leucémies et lymphomes n'était pas claire. La majorité des auteurs a longtemps reconnu les formes caractérisées par la présence de cellules malignes dans la moelle osseuse et (ou) dans le sang périphérique comme des leucémies (J. KERSEY 1978). Cependant, on accepte dans le cadre des lymphomes, les tumeurs accompagnées d'un envahissement médullaire incomplet qu'on ne peut pas, de ce fait, différencier des leucémies « à forme tumorale » (O. SCHWEISGUTH 1979 — G. SOUILLET 1979). Certaines observations classées dans les services comme « Leucémie » sont tout-à-fait identiques à la majorité de nos observations de stade IV (c'est-à-dire avec envahissement médullaire) ; celles-ci d'ailleurs ont été parfois traitées « comme des leucémies ».

Si donc le point de départ de notre travail a été la consultation des fichiers « lymphomes » des différents services, nous avons été conscient, d'emblée, de l'ambiguïté que nous soulevons ici.

Nous avons, pour cette raison, longtemps hésité avant de maintenir les « Lymphomes Stade IV » dans le cadre de notre étude.

Après avoir regroupé 146 dossiers, provenant des services de LYON et de SAINT-ÉTIENNE entre 1964 et 1979, nous les avons lus une première fois sans les dépouiller de manière systématique. Ce travail fut mené de front avec une première recherche bibliographique et un certain nombre de questions sont apparues. De ce fait, c'est précisément un essai de réponse à ces questions qui constitue le travail personnel de cette thèse. L'individualisation du lymphome de BURKITT non endémique, reconnu comme étant la forme la plus fréquente des lymphomes malins de l'enfant, nous paraît en représenter l'intérêt essentiel.

Les questions posées nous ont amené à concevoir un travail en trois parties :

- **La première partie essaie de répondre à deux questions :**
 - *Quelle est la définition d'un lymphome ?*
 - *La classification histologique lyonnaise des lymphomes établie chez l'adulte (P.A. BRYON 1976) est-elle adaptée à l'enfant ?*

L'étude des données de la littérature concernant le diagnostic histologique n'a pas permis d'aboutir à une définition autre que clinique des lymphomes, malgré l'apport de l'immunologie.

Il est évident cependant, que la définition anatomique est fondamentale. Elle l'était d'autant plus, au début de ce travail, qu'une certaine confusion semblait s'installer à Lyon sur ce sujet. La majorité des cliniciens, en effet, considérait que le « type 4 » le plus fréquent est synonyme d'« Immunoblastique ». Il apparaissait, que la série comportait, un nombre beaucoup trop grand de cas de ce type, en comparaison avec les grandes séries de la littérature où ce nombre ne dépassait jamais 10 % (R. GERARD-MARCHANT 1976, S. MURPHY 1975, N. WOLLNER 1978).

L'étude de la littérature nous a montré que deux classifications dominaient les autres : celle de RAPPAPORT « modifiée » (B. NATHWANI 1979) et celle de LENNERT (R. GERARD-MARCHANT 1974 et 1979). Nous avons alors décidé de réunir le maximum de lames correspondant aux dossiers retenus pour cette étude, et nous les avons fait examiner par deux pathologistes de référence pour ces deux classifications principales :

— *Le Docteur R. GERARD-MARCHANT, Chef du Service d'Anatomie Pathologique de l'Institut Gustave ROUSSY et signataire de la publication de référence de LENNERT.*

— *Le Docteur P.A. BRYON qui a reclassé l'ensemble des lames selon les données les plus récentes de l'école de RAPPAPORT. Il a bien voulu les revoir en utilisant sa technique de morpho-quantimétrie (P.A. BRYON 1978) dont on peut espérer qu'elle introduira des critères objectifs et reproductibles pour le diagnostic (G. FLANDRIN 1979).*

La réponse à ces deux questions constitue la première partie de ce travail.

● **La seconde partie aborde à la lumière de cette définition anatomoclinique, les problèmes pratiques :**

Il apparaissait dans certains services, une condamnation des protocoles thérapeutiques employés jusqu'ici et en particulier, du protocole C.O.P.A.D. (M. GOUT LEMERLE 1976). La simple vue d'ensemble de l'échantillon laissait apparaître qu'il fallait être beaucoup plus nuancé. Nous avons donc étudié l'ensemble des dossiers dans l'optique des indications thérapeutiques. Nous avons été également frappé par les différences notables entre les services, dans la quantité et la nature des examens complémentaires réalisés dans le cadre du bilan initial de la maladie. Nous avons essayé de préciser ce qui était indispensable et ce qui ne l'était pas.

Elle a donc pour but, d'apprécier la conduite à tenir pour le diagnostic et le traitement d'un lymphome malin non hodgkinien de l'enfant. Elle se termine sur des propositions thérapeutiques qui nous ont conduit à développer un chapitre concernant l'association chimiothérapie lourde et autogreffe de moelle.

● **L'étude anatomo clinique du lymphome de BURKITT non endémique constitue la troisième partie de ce travail.**

Il est apparu au cours de cette étude que le lymphome de BURKITT n'est pas une « curiosité venue d'Afrique » mais bien le plus fréquent des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant.

L'intérêt porté à cette entité reposait initialement sur le fait qu'un herpato-virus, le virus Epstein-Barr était incriminé dans son déterminisme (G. LENOIR 1979). En effet, 98 % des lymphomes de BURKITT survenant dans les zones africaines dites endémiques, sont associés à ce virus qui est aussi responsable d'une maladie bénigne, la mononucléose infectieuse.

Nous avons pu montrer que cette association n'était pas limitée aux zones africaines endémiques mais pouvait être reconnue en Europe et dans certaines zones africaines considérées jusqu'ici comme «non endémiques» (G. LENOIR 1979, T. PHILIP 1979).

L'intérêt actuel se porte vers des problèmes de marqueurs génétiques qui nous sont beaucoup plus familiers. Un travail du laboratoire de cytogénétique du Centre Léon Bérard nous permet d'apporter une contribution personnelle (S. BERTRAND 1980).

Nous montrons dans ce dernier chapitre que le lymphome de BURKITT s'individualise au sein des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant parce qu'il correspond à une entité anatomo-clinique. Il s'individualise aussi par son intérêt scientifique, et en guise de conclusion, nous proposons un protocole de travail pour aborder ce problème.

CHAPITRE I

DÉFINITION ANATOMO-CLINIQUE DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS DE L'ENFANT

Données Générales :

Historique

Les classifications actuelles

chez l'adulte

chez l'enfant

Apport de l'immunologie

Méthodes

Résultats physiologiques

Résultats physiopathologiques

Définition d'un lymphome

Travail personnel

Conclusions

La classification internationale

DONNÉES GÉNÉRALES

HISTORIQUE

C'est en 1832 que Thomas HODGKIN identifie les «cancers primitifs» du tissu lymphoïde (T. HODGKIN 1832). Cette description initiale portait l'attention médicale sur une pathologie qui débutait au niveau des ganglions et qu'il essaya de différencier des maladies envahissant secondairement le ganglion lymphatique. De nombreuses entités cliniques ont été alors groupées sous le vocable de «Maladie de Hodgkin». Certaines étaient des lymphoréticulopathies, d'autres non. Rétrospectivement d'ailleurs, on a pu prouver qu'au moins 3 des malades initialement décrits par HODGKIN avaient une tuberculose (H. FOX 1932). Mais le fait important est qu'en 1832 le processus d'identification des lymphoproliférations malignes avait commencé autour de la «maladie de Hodgkin». Le terme de «Lymphome malin» fut proposé pour la première fois par VIRCHOW en 1863 (R. VIRCHOW 1863) et dès la fin du XIXe siècle, le raisonnement scientifique s'organise autour de ce terme (J.DRESCHFELD 1891, H. KUNDRAT 1893). C'est en 1930 que ROULET suggère l'existence au sein des lymphomes d'une catégorie bien particulière qu'il appelle le «Rethelsarcom» (F. ROULET 1930) ce qui sera traduit par les pathologistes français par le terme de «Réticulosarcome» qui allait prendre une place privilégiée en particulier dans la pathologie pédiatrique (R. MANN 1979). Après la description par BRILL et SYMMERS du lymphome giganto-folliculaire ou nodulaire (N. BRILL 1925, D. SYMMERS 1927) on individualisait donc au quart du XXe siècle, au sein des lymphomes malins, outre la maladie de Hodgkin, le lymphosarcome, le réticulosarcome et le lymphome folliculaire (R. MANN 1979). Sans aucune idée du rôle fonctionnel des cellules lymphoïdes, ne considérant que leur morphologie, cherchant toujours à dessiner des arbres généalogiques d'une cellule souche vers une cellule différenciée terminale, se séparant sur les dénominations des stades intermédiaires, les auteurs classiques ne s'accordaient que sur un point : ils décrivaient une cellule réticulaire

originelle, très multipotentielle, évoluant entre autre vers la série lymphoïde (lymphoblastes puis lymphocytes) (R. GERARD-MARCHANT 1974 et 1976). C'est RAPPAPORT (H. RAPPAPORT 1956) qui fait entrer ce chapitre de la pathologie dans l'ère moderne. Il démontre en effet, que la plupart des lymphomes existent à la fois sous la forme nodulaire et diffuse, et, surtout que ce caractère intervient comme une donnée fondamentale du pronostic (H. RAPPAPORT 1956). Sur des bases toujours purement morphologiques, l'existence du «réticulosarcome» est contestée puisque la cellule en cause est rattachée à la série histiomonocytaire. (R. GERARD-MARCHANT 1974). La classification née de ces travaux et plusieurs fois modifiée s'impose à tous à partir de 1966 (H. RAPPAPORT 1966). A peu près au même moment apparaît progressivement sous l'influence des auteurs anglo-saxons le terme de «lymphome malin non hodgkinien» qui désigne des affections diverses (certaines sont leucémiques et d'autres non) et de pronostic très différent. Critiqué par MATHE «parce qu'une définition ne peut pas être négative» (G. MATHE 1978 1 et 2) ce terme regroupe par ailleurs des maladies qui ne sont «lymphoïdes» ni en terme de cellules, ni surtout en terme de tissu (qui peut être osseux, testiculaire ou ovarien). Quoiqu'il en soit, fondée seulement sur la description morphologique de coupes tissulaires fixées, la classification de RAPPAPORT s'impose dans un premier temps. On admet pourtant aujourd'hui qu'elle comporte deux erreurs terminologiques : (R. GERARD-MARCHANT 1976).

— la première est de penser que le stade de différenciation des cellules lymphoïdes peut être déduit de leur taille ou de la configuration de leur noyau. Ainsi, les «petits lymphocytes» sont considérés comme «bien différenciés», alors que des lymphocytes plus grands et plus réguliers sont dits «peu différenciés». Une telle définition, morphologiquement exacte est fonctionnellement inexacte puisqu'on connaît actuellement la capacité de prolifération et de transformation des lymphocytes en culture en présence de mitogènes spécifiques, et l'on sait que le lymphocyte «peu différencié» est en fait le résultat de la transformation du petit lymphocyte dit «bien différencié».

— la seconde, est de qualifier «d'histiocytic» (c'est-à-dire provenant de la lignée monocytes macrophages) les grandes cellules vésiculaires et nucléées, au cytoplasme peu basophile, dont on sait actuellement qu'une partie au moins appartient à la classe des immunoblastes et

d'autres à des cellules lymphoïdes de grande taille. Certaines de ces cellules «histiocytaïres» ne peuvent pas être distinguées d'ailleurs, de la «grande cellule pyroninophile» résultat de la transformation blastique du petit lymphocyte «mature» (G. MATHE 1975).

La possibilité actuelle de différencier, par leur fonction, des cellules morphologiquement identiques a contribué également à démembrer la classification de RAPPAPORT (tableau I).

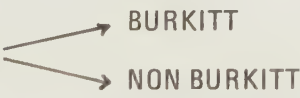
LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS	
NODULAIRE	DIFFUS
Lymphocytaires bien différencié Lymphocytaires peu différencié A cellules mixtes (lymphocytaire et histiocytaire) Histiocytaires Indifférenciés 	

TABLEAU I — Classification de RAPPAPORT (1966)

MATHE par exemple, distingue 2 «maladies» tout-à-fait différentes au sein des lymphomes histiocytaïres, (lymphome immunoblastique et réticulosarcome) que STRAUCHEN reclasse en 3 groupes selon le pronostic (G. MATHE 1978, J. STRAUCHEN 1978 - tableau VI).

Il nous semble que l'on doit reconnaître aux travaux de LENNERT (K. LENNERT 1973 et 1975, R. GERARD-MARCHANT 1974) et de LUKES (R. LUKES 1974) le mérite d'avoir rapidement tenu compte des options nouvelles. Les classifications très proches de LUKES et de LENNERT sont détaillées sur les tableaux III et IV. Malheureusement, beaucoup plus complexes que celles de RAPPAPORT, elles déroutent les cliniciens, ce qui aboutit à deux inconvénients : d'abord l'absence de corrélations anatomo-cliniques avec les

travaux les plus nombreux de la littérature et, ensuite et surtout, l'apparition de multiples nomenclatures de compromis insistant chacune sur un aspect différent histologique ou anatomo-clinique.

LES CLASSIFICATIONS ACTUELLES

C'est ainsi, qu'en se limitant aux classifications «majeures» chez l'adulte, nous avons retrouvé dans la littérature, des travaux faisant état de 7 classifications que nous avons résumées sur les tableaux numéro I (classification de RAPPAPORT 1966), numéro II (classification du British lymphoma study group 1974), numéro III (classification de KIEL 1975), numéro IV (classification de LUKES et COLLINS 1974), numéro V (classification de DORFMAN 1974), numéro VII (classification lyonnaise de BRYON 1976), numéro VIII (classification de l'OMS de MATHE 1978).

On s'aperçoit à la lecture de ces tableaux, que la classification mais aussi la terminologie diffèrent selon les auteurs. Les corrélations entre les classifications ne sont pas aisées bien que MATHE (G. MATHE 1978) et GERARD-MARCHANT (R. GERARD-MARCHANT 1976) aient publié les deux tableaux qui nous paraissent les plus clairs. Le lecteur, particulièrement intéressé par l'ana-

<u>Lymphomes folliculaires</u>		}	grade 1
– avec prédominance des petites cellules folliculaires			
– avec cellules folliculaires mixtes (petites et grandes)			
– avec prédominance des grandes cellules folliculaires			
<u>Lymphomes diffus</u>			
– lymphocytaire bien différencié (petits lymphocytes ronds)		}	
– lymphocytaire de différenciation intermédiaire (petites cellules folliculaires)			
– lymphocytaire peu différencié		}	grade 2
– mixtes (petites cellules lymphoïdes et grandes cellules indifférenciées)			
– à grandes cellules indifférenciées			
– histiocytaire			
– inclassable			

TABLEAU II – CLASSIFICATION DU «BRITISH LYMPHOMA STUDY GROUP»
(1974)

Mode évolutif	Type histologique
LENT	LM LYMPHOCYTIQUE . LLC (B ou T) . leucémie à tricholeucocytes . maladie de Sezary et Mycosis fungoïde (T)
	LM LYMPHOPLASMOCYTOÏDE LM PLASMOCYTAIRE . type plasmocytoïde LM CENTROCYTIQUE . type plasmocytaire . à petites cellules . type polymorphe . à grandes cellules
	LM CENTROBLASTIQUE – CENTROCYTIQUE (folliculaire - folliculaire et diffus, diffus sclérosant, non sclérosant)
	LM CENTROBLASTIQUE LM IMMUNOBLASTIQUE LM LYMPHOBLASTIQUE . type Burkitt . type à noyaux convolutés . autres LM HISTIOCYTAIRE

TABLEAU III – CLASSIFICATION DE LENNERT (dite de KIEL)

I	Type U (undefined)
II	Type T 1 - Mycosis fungoïde et syndrome de Sezary 2 - A noyaux convolutés 3 - Sarcome immunoblastique T
III	Type B 1 - Lymphoïde à petites cellules 2 - Lymphoplasmocytoïde 3 - Tumeur des cellules centrofolliculaires 1 - A noyaux encochés . petites cellules . grandes cellules 2 - A noyaux non encochés . petites cellules . grandes cellules 4 - Sarcome immunoblastique B
IV	Réticulo histiocytaire ? histiocytaire
V	Inclassable

TABLEAU IV – CLASSIFICATION DE LUKES ET COLLINS

LYMPHOME FOLLICULAIRE

(folliculaire seul ou mixte folliculaire et diffus)

- A petites cellules lymphoïdes
- Mixte (à grandes et petites cellules)
- A grandes cellules lymphoïdes

LYMPHOME DIFFUS

Lymphocytaire à petites cellules

Lymphocytaire à petites cellules atypiques

Lymphoblastique (à noyau encoché ou non)

A grandes cellules lymphoïdes

Mixte (grandes et petites cellules)

Histiocytaire

De type Burkitt

Mycosis fungoïde

Non définis

TABLEAU V – CLASSIFICATION DE DORFMAN

RAPPAPORT	STRAUCHEN
Histiocytaire diffus	Grandes cellules à noyaux encochés Grandes cellules à noyaux non encochés Mixte à cellules centro folliculaires Grandes cellules pyroninophiles Blastique

TABLEAU VI – CLASSIFICATION DE STRAUCHEN
(sous classification des lymphomes histiocytaires diffus de RAPPAPORT)

Type 1	Lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire	↑ Nodulaire ou Diffus ↓
Type 2	Petites cellules lymphoïdes atypiques à noyau encoché en écartant les types lymphoblastiques ± convolutés	
Type 3	Petites et grandes cellules	
Type 4	Immunoblastique . type Burkitt . type à plus grandes cellules	
Type 5	Histiocytaire et pseudo histiocytaire	

TABLEAU VII – CLASSIFICATION LYONNAISE DE BRYON (1976)

1 LYMPHOSARCOMES NODULAIRES Prolymphocytaire A noyaux encochés ou non encochés	petites cellules mixte grandes cellules
2 LYMPHOSARCOMES DIFFUS a) Lymphocytaire b) Lymphoplasmocytaire c) Prolymphocytaire à noyaux encochés ou non encochés d) Lymphoblastique à noyaux encochés ou non encochés e) Immunoblastique f) Tumeur de Burkitt	petites cellules mixte grandes cellules
3 RETICULOSARCOMES	

TABLEAU VIII – CLASSIFICATION DE L'OMS (MATHE)

lyse critique des diverses classifications, trouvera dans la thèse de Madame G. STALDER - BRAMBILLA (GRENOBLE 1976) une très bonne synthèse et de nombreuses références (240). Pour le clinicien, un certain nombre de remarques paraissent s'imposer :

— Seules les classifications dites de KIEL et de LUKES et COLLINS englobent les leucémies lymphoïdes dans le cadre de lymphomes malins non hodgkiniens.

— L'association du caractère folliculaire ou nodulaire à un bon pronostic est soulignée dans toutes les classifications mais particulièrement dans celles de RAPPAPORT et de DORFMAN.

— Les corrélations anatomo-immunologiques sont particulièrement étudiées par les classifications de LENNERT et de LUKES.

— L'apport de la microscopie électronique à balayage paraît actuellement assez modeste. L'apport du microscope électronique à transmission semble plus important (R. LEVY 1978).

La simplicité de la classification de RAPPAPORT, de plus très souvent modifiée et actualisée, reste le principal écueil à la diffusion de presque toutes les autres. De plus, le démembrement récent du cadre très discuté des lymphomes histiocytaires vient conforter les utilisateurs de cette classification qui, employée par la majorité des auteurs américains, pourrait de ce fait s'imposer dans l'avenir.

En conclusion, il existe deux grandes variétés de lymphomes chez l'adulte, selon que la prolifération de cellules malignes envahit le ganglion de façon diffuse ou groupée en nodules séparés par des lymphocytes d'aspect normal (cette dernière forme correspondant à l'ancienne maladie de BRYLL-SYMMERS). Le pronostic des formes nodulaires est bien meilleur que celui des formes diffuses, et on distingue selon des critères purement morphologiques des formes de pronostic différent.

Chez l'enfant, le lymphome non hodgkinien, bien que n'étant pas toujours individualisé dans les grandes séries de la littérature, correspond à une entité particulière : il n'y a pratiquement que des formes diffuses à cytologie de mauvais pronostic.

Le tableau numéro IX montre que les différentes classifications se correspondent assez bien si on fait exception des problèmes posés par le type histiocyttaire de RAPPAPORT (voir plus haut).

OMS	RAPPAPORT	KIEL	DORFMAN	LUKES
LM LYMPHO-BLASTIQUE — noyaux convolutés — non convolutés	LM LYMPHO-BLASTIQUE — noyaux convolutés — non convolutés	LM LYMPHO-BLASTIQUE — noyaux convolutés — non convolutés	LM LYMPHO-BLASTIQUE — noyaux convolutés — non convolutés	CELLULES T à noyaux convolutés CELLULES B
BURKITT	BURKITT	— de type BURKITT	BURKITT	Petites cellules non clivées
IMMUNO-BLASTIQUE	Grandes cellules (histiocytique) non clivées	IMMUNO-BLASTIQUE	A grandes cellules lymphoïdes	Grandes cellules non clivées
	— clivées — mélangées		Mixte à grandes cellules	IMMUNO-BLASTES B et T
Réticulosarcome vrai	Histiocyttaire vrai et histiocytose maligne	Réticulosarcome	Histiocyttaire	Histiocyttaire
Inclassable	Inclassable	Inclassable	Inclassable	Inclassable

TABLEAU IX — LYMPHOMES MALINS CHEZ L'ENFANT (tous diffus)

En attendant que l'on aboutisse à une classification universelle, on peut schématiser en retenant que les lymphomes de l'enfant sont toujours diffus et d'aspect peu différencié et se répartissent en deux variétés :

— à **petites cellules** avec dans ce cadre le lymphome de BURKITT aux cellules monomorphes, à noyaux arrondis, à cytoplasme très basophile et vacuolé, et les lymphomes lymphoblastiques qu'ils soient ou non à noyaux convolutés (avec une disposition cérébriforme dans l'espace).

— à **grandes cellules**, le plus souvent de nature lymphocytaire même lorsque leur aspect est histiocytoïde. Ils correspondent aux anciens «réticulosarcomes» et constituent un groupe hétérogène où domine une faible proportion des BURKITT qui sont à plus grandes cellules que les autres mais possèdent les mêmes caractéristiques que

les lymphomes à petites cellules, et l'ensemble de ce que RAPPAPORT appelle encore histiocytaire où l'on range les lymphomes immuno-blastiques. Ce dernier groupe, est constitué de cellules de beaucoup plus grande taille que les BURKITT à grandes cellules.

APPORT DE L'IMMUNOLOGIE

Donc chez l'enfant, les classifications cytomorphologiques aboutissent à une certaine simplification. De nouvelles perspectives apparaissent grâce aux méthodes immunologiques qui sont plus précises et qui ont permis de mieux comprendre ces lympho-réticulopathies de l'enfant. La grande majorité des travaux concerne les leucémies aiguës lymphoblastiques (L.A.L.) de l'enfant (D. BÉLÉPOMME 1974, G. BROWN 1974, D. CATOVSKY 1974, R. COLLINS 1974, F. DAVEY 1974, G. FLANDRIN 1975, D. HAEGERT 1975, J. KERSEY 1974, Y. RAVINDRANATH 1975, L. SEN 1975, I. TSUKIMOTO 1976, M. PESANDO 1979). Mais on trouve également plusieurs publications concernant les lymphomes malins non hodgkiniens (A. CHIN 1973, K. GAJL 1975, E. JAFFE 1976, R. MANN 1975, B. NATWANI 1976, H. STEIN 1976, A. BERNARD 1978, A. BERNARD 1979, A. WILLIAMS 1978).

● MÉTHODES

Elles utilisent les méthodes d'investigation désormais habituelles de l'immunologie (WHO-IARC 1974). Il faut pourtant rester très critique vis-à-vis des résultats, car si les techniques actuelles sont bien standardisées, (F. AIUTI 1974, R. LEVY 1978, A. WILLIAMS 1978, J. HABESHAW 1979), la démarcation entre lymphocytes B et T est moins nette qu'on avait pu le penser (F. AIUTI 1974). Par exemple, deux sous-populations T (T suppresseurs et T coopérants) sont actuellement définies (J. HABESHAW 1979) par la présence de récepteurs de surface pour les IgG et IgM qui définissaient jusqu'à un passé très proche l'appartenance à la lignée B. On sait encore peu de choses sur la séquence d'expression des différents marqueurs qui caractérisent la différenciation des lymphocytes B ou T, mais il existe des méthodes qui permettent déjà d'être sûr que l'étude porte sur les cellules tumorales et non pas sur des cellules normales de l'environnement (R. COFFMAN 1977, E. JAFFE 1975, J. HABESHAW 1979).

● RESULTATS

Dans ces conditions on peut distinguer :

DES MARQUEURS DE LA SÉRIE B :

La présence d'immunoglobulines de membrane représente le marqueur de la lignée B le plus utilisé en pratique. Mais, la présence d'immunoglobulines à la surface d'une cellule ne prouve pas nécessairement qu'elles soient produites par la cellule. Les causes d'erreurs les plus fréquentes sont : la présence d'immunoglobulines labiles et cytophiles ; l'accrochage sur un site Fc (c'est-à-dire sur un récepteur de membrane) d'agrégats d'immunoglobulines ou d'immuns-complexes et l'accrochage d'anticorps sur des antigènes membranaires. (R. LEVY 1978, J. HABESHAW 1979). La méthode de détection visuelle utilise l'immunofluorescence et des antisérums monospécifiques contre chaque type de chaînes lourdes et légères (J. HABESHAW 1979). La méthode de HUTTEROTH (T. HUTTEROTH 1972) qui lave les suspensions cellulaires dans un tampon acétate à bas pH est généralement utilisée pour éliminer l'acréction d'immunoglobulines extrinsèques. Un clone de lymphocytes B n'exprimant qu'un seul caractère allotypique, l'utilisation d'antisérums monospécifiques permet de mettre en évidence une synthèse exogène. (Par exemple : si les IgG de surface n'ont pas le même type de chaînes lourdes ou légères). Au contraire, la présence d'IgM et d'IgG de surface avec le même type de chaînes légères et les mêmes régions variables est en faveur d'une synthèse endogène. (J.L. PREUD' HOMME 1976, R. WINCHESTER 1975, W. GATHINGS 1977).

La présence de l'antigène HBLA détecté par un hétéro anti-sérum est également un des meilleurs marqueurs de la lignée B.

Les immunoglobulines intracytoplasmiques le sont aussi. En effet, seules les cellules B produisent des immunoglobulines. Mais, elle ne caractérisent pas (comme on l'a longtemps pensé) les stades ultimes de la différenciation B puisqu'on en retrouve dans les cellules pré-B (W. GATHINGS 1977, J. HABESHAW 1979). La présence dans le cytoplasme d'un lymphocyte d'un seul type de chaîne lourde K ou λ permet d'éliminer les artefacts (si par contre on trouve à la fois K et λ , il faut suspecter un artefact).

Les nombreux autres marqueurs de la série B ne sont pas spécifiques et n'ont de valeur que dans un contexte et combinés avec d'autres méthodes (J. HABESHAW 1979). C'est le cas du récepteur pour les globules rouges de souris (D. CATOVSKY 1976), pour les

facteurs du complément (H. STEIN 1976) ou pour le fragment Fc des IgG (M. FERRARINI 1975) qui sont exprimés par certaines cellules B mais aussi par les monocytes et certaines sous-classes de lymphocytes T. De même, les antigènes DR révélés par les allo ou les hétéro-antisérums les plus précis peuvent être retrouvés sur les précurseurs des granuleux (M. CLINE 1977, R. WINCHESTER 1977) et sur certaines cellules T activées (H. STEIN 1976).

Certains hétéro-antisérums enfin, ne réagissent que vis-à-vis des antigènes humains caractérisant la période fœtale (R. LEVY 1978). Ils sont actuellement couramment utilisés pour étudier les proliférations lymphoïdes, mais, outre la difficulté qu'on peut avoir à les obtenir, ils peuvent conduire à des interprétations abusives si la prolifération monoclonale ne réagit pas contre ce type d'anticorps à spécificité très étroite. A l'inverse, l'expression par un clone malin d'antigènes fœtaux ne doit pas conduire à des conclusions trop précises, certains antigènes dits «leucémiques» sont peut-être, tout simplement des antigènes fœtaux (J. HABESHAW 1979).

Puisqu'un clone malin de cellules B ne porte que des immunoglobulines qui ont les mêmes caractères idiotypiques, il est possible de produire des anticorps permettant de détecter spécifiquement la cellule maligne (G. STEVENON 1975, K. AULT 1979). Une nouvelle approche de ce problème est possible en utilisant les méthodes de l'hybridation cellulaire que nous avons détaillées dans un article récent (T. PHILIP 1979 1 et 1979 2). La sélection d'hybrides que l'on pourra «cloner» permettra dans l'avenir, de produire une grande quantité d'immunoglobulines spécifiques qu'il sera, alors, beaucoup plus facile d'étudier.

DES MARQUEURS DE LA SÉRIE T :

L'obtention de rosettes «E» est actuellement encore considérée comme absolument spécifique des lymphocytes T (R. LEVY 1978). Or lorsqu'on incube les cellules à + 4°C et qu'on met les rosettes E dans un milieu à 37°C, seules les rosettes «blastiques» ne sont pas détruites. Cette stabilité de rosettes permet de différencier les lymphocytes normaux et pathologiques (J.F. DORE 1978).

La présence de l'antigène HTLA est également un marqueur spécifique de la lignée T (R. LEVY 1978, A. WILLIAMS 1978,

J. HABESHAU 1979). Il est mis en évidence par un hétéro-anti-sérum et la technique, à priori, paraît beaucoup plus simple que celle des « Rosettes ». Malheureusement, il semble que ces sérums varient beaucoup selon les équipes, ce qui explique l'hétérogénéité de certains résultats (R. LEVY 1978).

La présence de l'antigène DR (Ia+) peut être détectée, actuellement, en sérologie (J. HABESHAU 1979). Nous avons vu qu'il n'était caractéristique ni des B ni des T et même pas du caractère mature ou non d'une cellule (R. LEVY 1978). De même, la présence d'immunoglobulines de surface, du récepteur pour le Fc, du récepteur pour le C3d, ne sont absolument pas spécifiques des T bien sûr, mais peuvent aider à caractériser le stade de maturation (J. HABESHAU 1979).

LES CELLULES DITES « NI B NI T » :

Ne sont différenciées par aucune de ces techniques et cela suffit en général à les mettre en évidence. Il faut signaler cependant que MORETTA a mis au point une technique de rosettes EA utilisant les globules rouges humains Rh + et un anticorps anti-Rh qui détecte les récepteurs Fc de haute affinité. Cette technique serait spécifique des cellules « ni B ni T » (L. MORETTA 1977).

DES MARQUEURS NON IMMUNOLOGIQUES jouent un rôle trop important pour qu'on les passe sous silence. C'est le cas des réactions cytochimiques dont l'importance est soulignée par de nombreux auteurs (K. LENNERT 1973-1975-1978, C. MICHEAU 1980). C'est le cas de l'enzyme TdT (terminal deoxynucleotidyl transférase) normalement présente dans les thymocytes et dans leurs précurseurs médullaires. (R. SMITH 1979, J. LONG 1979, F. BOLLON 1979). Elles ne s'exprime plus dans les T plus murs. (A. BERNARD 1978, A. SILVERSTONE 1976, M. GREENWOOD 1977). Elle peut s'exprimer par contre au niveau de la cellule souche et dans les précurseurs des B (A. BERNARD 1978, J. HABESHAU 1979) et n'est donc pas spécifique d'un type cellulaire. Elle est par contre un marqueur de l'immaturité immunologique. Enfin, il existe deux lectines glycoprotéiques : l'une P.N.A. (peanut agglutinine) assure la reconnaissance spécifique des cellules T, l'autre helix pomatia, la reconnaissance des cellules B.

En résumé, les sous-populations lymphocytaires peuvent être distinguées par l'étude des récepteurs de surface cellulaire. Les T lymphocytes portent des récepteurs pour les GR de Mouton (ERFC) et un antigène de surface spécifique (HTLA) qui est détectable par un hétéro-antisérum également spécifique.

La seconde sous-population majeure, celle des B lymphocytes, est issue de la moelle osseuse, du foie fœtal, du tube digestif et d'autres organes. Les cellules qui la composent portent des immunoglobulines de surface (détectables par immunofluorescence), des récepteurs pour le complément, des récepteurs pour la portion Fc des molécules d'immunoglobulines et l'antigène HBLA qui est détectable grâce à un hétéro-antisérum.

Toutefois, des études récentes, provenant de plusieurs laboratoires, indiquent que ces sous-populations lymphocytaires ne s'excluent pas toujours mutuellement et qu'une petite portion de cellules porte les deux sortes de marqueurs. La signification d'un tel fait n'est pas encore très claire, mais il est possible que ces cellules représentent des cellules souches ou totipotentes.

L'ensemble de ces moyens d'études a permis d'aboutir à une meilleure connaissance de la physiologie lymphocytaire et de la physiopathologie des lymphomes :

- EN CE QUI CONCERNE LA PHYSIOLOGIE (J.F. BACH 1978, B. COIFFIER 1979 et 1980, J.L. TOURAINE 1977, 1978 et 1979), on admet qu'il existe (tableau X) une **cellule souche hématopoïétique totipotente intra-médullaire**. Elle n'est pas cultivable in vitro, mais son étude est possible in vivo (injection de cellules souches à une souris irradiée et étude des colonies dans la rate). Cette cellule est le siège de divisions qui assurent la reconstitution à chaque mitose du stock initial. Le premier stade de différenciation correspond aux cellules précurseurs («progenitor cells») qui sont pour la plupart cultivables sur gel d'agarose et que l'on appelait CFU (colony forming unit) lorsqu'elles forment des «colonies» sur le gel et CFC lorsqu'elles forment des agregats (ou «clusters»).

cellule souche	abréviations	synonymes	facteur stimulant
cellule souche totipotentielle : – «hematopoietic stem cell» – «colony-forming unit in spleen»	HSC CFU-S		micro-environnement BPA («burst-promoting activity»)
cellules souches granuleuses neutrophiles et monocytaires : – «granulocyte-macrophage colony-forming unit in diffusion chamber» – «granulocyte-macrophage colony-forming unit in culture» – «monocyte colony-forming unit in culture»	GM CFU-D GM CFU-C M CFU-C	CFU-D CFU-C, CFUc	? CSA «colony-stimulating activity» GM CSF («granulocyte-macrophage colony-stimulating factor»)
cellule souche éosinophile : – «eosinophilic colony-forming unit in culture»	Eo CFU-C		CSA spécifique
cellules souches érythrocytaires : – «erythrocyte burst-forming unit in culture» – «erythrocyte colony-forming unit in culture»	E BFU-C E CFU-C	BFU-E CFU-E	BPA, Ep Ep (érythropoïétine)
cellule souche mégacaryocytaire : – «megacaryocytic colony-forming unit in culture»	Mg CFU-C	CFU-m	thrombopoïétine
cellules souches lymphoïdes : – «B-lymphocyte colony-forming unit in culture» – «T-lymphocyte colony-forming unit in culture»	BL CFU-C TL CFU-C		? ?

TABLEAU XII – LES DIFFÉRENTES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES
(d'après B. COIFFIER 1980)

Actuellement les dénominations ont changé et le tableau ci-dessus inspiré de COIFFIER donne le détail des termes utilisés (tableau XII). On peut retenir qu'il existe :

- une cellule souche myéloïde issue de la cellule souche totipotente HSC (tableau X) qui donne naissance à :
 - une GM CFU-c (granuleux monocytes colony forming units in culture) ou cellule précurseur des granuleux et des monocytes.

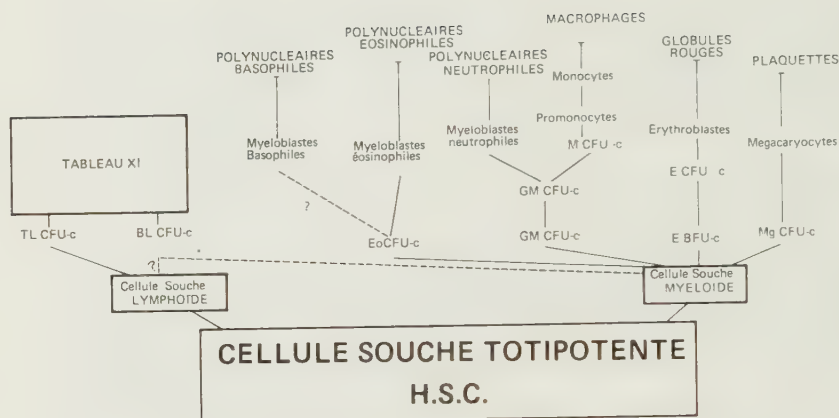


TABLEAU X

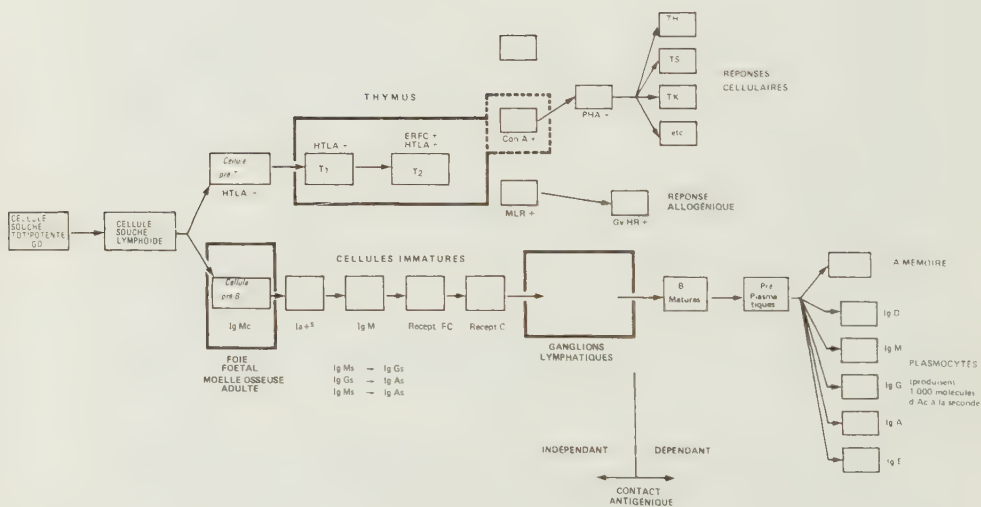


TABLEAU XI

Cette cellule est sensible au CSF (colony stimulating factor) et c'est la plus facilement cultivable.

— **une E CFU-c** précurseur des erythrocytes et sensible à l'erythro-poïétine.

— **une Mg CFU-c** ou cellule précurseur des mégacaryocytes qui est sensible à la thrombopoïétine.

— **une Eo CFU-c** ou cellule précurseur des eosinophiles.

● Enfin, très probablement **une cellule souche lymphoïde** qui donnerait naissance à une cellule pré B et à une cellule pré T (en fait, il n'est pas exclu que la cellule pré B soit issue de la cellule souche myéloïde et la cellule pré T de la cellule souche lymphoïde mais ces faits ne sont pas confirmés (voir B. COIFFIER 1980). Quoi qu'il en soit :

— **la cellule «pré T»** (TL CFU-C) est une cellule qui ne porte pas d'antigène de surface le plus souvent (bien qu'exceptionnellement, elle puisse être HTLA faible). Cette cellule pénètre dans le thymus où l'on note des cellules immatures T1 et T2 respectivement HTLA + et HTLA + ERFC +. Lorsqu'elles deviennent matures (tabl. XI), ces cellules quittent le thymus et acquièrent un certain nombre de capacités, soit pour répondre à certains déterminants antigéniques (réponse allogénique), soit pour devenir les médiateurs de l'immunité cellulaire. Ces caractères permettent, lorsqu'une de ces cellules prolifère, de caractériser avec précision le stade de maturation.

— **la cellule «pré B»** (BL CFU-c) est reconnue par la présence d'une IgM intracytoplasmique alors qu'il n'y a pas encore d'immunoglobuline de surface. Le stade de différenciation suivant correspond aux «cellules B immatures» qui portent des immunoglobulines à leur surface (IgM puis IgG, IgA, voir tabl. XI). Ce sont ces cellules qui pénètrent par le lymphatique afférent dans la région des «centres germinatifs» des ganglions. Toujours indépendantes du contact antigénique, ces cellules vont acquérir des marqueurs de surface (tabl. XI.) avant de gagner la médullaire puis le lymphatique efférent. Il s'agit alors (tabl. XI.) de cellules B matures qui, sous la dépendance du contact antigénique, vont donner naissance aux B «à mémoire» et aux plasmocytes sécrétant les différentes immunoglobulines.

- **EN CE QUI CONCERNE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES LYMPHOMES**, si l'on étudie l'ensemble de la littérature sans se limiter aux cas pédiatriques, qui sont d'ailleurs le plus souvent inclus dans les séries d'adultes (J. HABESHAU 1979), on peut remarquer que ces différentes techniques ont déjà permis de répondre à un certain nombre de questions, de formuler des hypothèses pathogéniques et enfin d'aboutir à des corrélations anatomo-cliniques encore imprécises mais qui sont intéressantes :

Les marqueurs immunologiques sont des marqueurs de différenciation et non pas des marqueurs tumoraux :

On avait suggéré dans un premier temps que cette dernière hypothèse était la bonne (R. LUKES 1974, S. SALMON 1974). Mais elle fut discutée par SELIGMANN (M. SELIGMANN 1974) qui se demande si le phénotype cellulaire n'exprime pas une des conséquences de la transformation néoplasique. De même, HABESHAU en 1975 a publié le cas de lymphomes T exprimant pourtant à leur surface des marqueurs B, ce qu'il interprétait comme «un marqueur de malignité» (J. HABESHAU 1975). Cette contradiction a été expliquée en 1976 quand on a montré que ces «marqueurs B» s'exprimaient en fait sur les cellules fœtales précurseurs des cellules T (H. STEIN 1976). Les constatations actuelles avec les anti-gènes associés aux leucémies (M. ROBERT 1978) semblent appuyer la conclusion que certains marqueurs décrits par le passé comme tumoraux sont en fait des marqueurs «d'immaturité» (J. HABESHAU 1979). Il apparaît que l'on dispose d'arguments suffisants pour trancher actuellement en disant qu'effectivement les cellules des lymphomes malins non hodgkiniens sont des cellules normales arrêtées à un point précis (et peut être critique ?) de leur séquence de différenciation et de maturation.

Les lymphomes sont des tumeurs du système immunitaire :

Leur survenue implique un mauvais fonctionnement de ce système quels qu'en soient le stade et la cause. On peut distinguer sous l'angle de l'immunophysiologie deux types de lymphomes :

— les lymphomes des cellules immunologiquement incompétentes qui surviennent au niveau des cellules qui n'ont pas terminé leur différenciation fonctionnelle et dont la maturation est indépendante de toute stimulation antigénique. Ils correspondent à des tumeurs des cellules totipotentes, pré T ou pré B (J. HABESHAU 1979) qui sont généralement TdT⁺. Cette enzyme joue un rôle capital dans

l'acquisition des différents récepteurs de surface, en favorisant les mutations somatiques, puisque c'est une DNA polymérase qui a la valeur d'une «reverse transcriptase» (c'est-à-dire, qu'elle peut refabriquer du DNA sans modèle et de façon non complémentaire, voir T. PHILIP 1979 1 et 2). Il est possible qu'elle soit plus qu'un simple marqueur dans ce premier type de lymphome, mais les méthodes actuelles de l'immunologie ne peuvent pas dépasser le stade «descriptif» et il faut donc se garder d'hypothèses trop hardies.

— les lymphomes des cellules immunologiquement compétentes surviennent au niveau des cellules dont la maturation est arrêtée à un stade précis de la réponse antigénique. Ce type de tumeur atteste d'un défaut (peut-être latent à un stade antérieur) qui ne s'exprime qu'après la rencontre avec l'antigène. Dans cette optique, les lymphomes malins non hodgkiniens peuvent être considérés comme l'équivalent d'un déficit immunitaire sélectif limité à un clone cellulaire et détecté par la présence d'un seul antigène (J. HABESHAU 1979). Le caractère monoclonal des proliférations malignes B (S. SALMON 1974) et la fréquence des lymphomes malins non hodgkiniens chez les enfants porteurs d'un déficit immunitaire plaident en faveur de cette hypothèse. (J. KERSEY 1978).

Les données de la littérature permettent déjà de rapprocher le phénotype des cellules lymphomateuses avec la différenciation cellulaire physiologique. C'est ce que résument les tableaux XIII (lignée T) et XIV (lignée B) inspirés en grande partie, de l'article de HABESHAU (J. HABESHAU 1979). L'analyse immunologique ne fait que confirmer les hypothèses de LENNERT et de LUKES et COLLINS. En effet, tous les lymphomes nodulaires étudiés sont bien de type B (R. LEVY 1978), et ceci confirme l'hypothèse lennertienne selon laquelle leur origine est au niveau des centres folliculaires. Les tableaux XIII et XIV montrent que la classification de KIEL trouve sa place, sans difficultés majeures, dans le schéma immunologique. Cependant, une corrélation absolue entre le phénotype immunologique et l'histologie n'est pas possible actuellement, en particulier pour les lymphomes B (J. HABESHAU 1979). Il paraît évident que les classifications futures devront intégrer les connaissances de l'immunologie fondamentale. En nous limitant cette fois à la littérature pédiatrique, nous allons montrer qu'il est déjà possible de tenter de mettre en place un schéma non plus immunophysiologique mais immunophysiologique et clinique.

MARQUEURS	CELLULES LYM- PHOIDES CORRES- PONDANTES	TYPE DE LYMPHOME MALIN	RÉFÉRENCES
ALL+ Ia+ TdT+	Cellule souche toti- potente	L M lymphoblasti- que	ROBERTS 1978 JANOSSY 1977 HOFFBRAND 1977 TOURAINÉ 1978
HTLA+ TdT+ ERFC- PNA+	Cellules pré T et T1	L M lymphoblasti- que	TOURAINÉ 1978 KERSEY 1974 GRAVES 1977
HTLA+ TdT+ ERFC+ PNA-	Cellules thymiques T2 et au delà	L M lymphoblasti- que à noyaux con- volutés	TOURAINÉ 1978 GREAVES 1978 HANN 1977 BERNARD 1978
HTLA+ TdT+ ERFC+ IgM S+ FC+ C ₃ d+ Ia+ PNA-	Cellules T «matures»	L L C L M immunoblasti- que LM Lymphoblasti- que à noyaux convolutés	TOURAINÉ 1978 BOLHUIS 1977 HABESHAU 1976 MORETTA 1977 GREAVES 1978 TOBEN 1977 MAC CONNELL 1976 WERNET 1977

TABLEAU XIII — CELLULES T

MARQUEURS	CELLULES LYMPHOIDES CORRESPONDANTES	TYPE DE LYMPHOMME MALIN (KIEL)	RÉFÉRENCES
ALL+ Ia+ TdT+	Cellules souches totipotentes	L M lymphoblastique	ROBERT 1978 JANOSSY 1977 HOFFBRAND 1977
ALL+ Ia+ TdT+ IgM c	Cellules pré B	L M lymphocytaire N ou D L L C	HABESHAU 1979
S IgG+ (faible)	Cellules B «immatures»	L L C	PILCHER 1977
S IgG+ S IgM+ S IgA+ Fc+		L M lymphocytaire N ou D	HABESHAU 1979
S IgG + S IgM+ S IgA+ C ₃ + Fc+	Cellules B «des centres germinatifs»	L M centroblastique et centrocytaire N ou D (ou centroblastique ou centrocytaire)	STEIN 1978 HABESHAU 1979
S IgG+ S IgM+ S IgA+ (capping ++)	Cellules B «de la médullaire»	L M centroblastique et centrocytaire N ou D (ou l'un des 2)	JAFFE 1977 HABESHAU
S IgG+ S IgM+ S IgA+ (pas de capping) S IgG + S IgM + + S IgA + IgG +	Cellules B «matures» pré plasmatisque	L M immunoblastique L M immunoblastique L M lymphoblastique type BURKITT	BRUNNING 1977 BROCHIER 1978 HABESHAU 1979
IgG C+ IgM C+ IgA C+ IgE C+	Plasmocyte	Plasmocytome	HABESHAU 1979
S IgG + Fc+ C ₃ + C ₃ +	B «à mémoire»	L L C L M lymphoblastique	BRUNNING 1977 HABESHAU 1979
Cellule «silencieuse» ERFC— S Ig — HTLA — ALL— Ia— Fc— C ₃ —	B «matures» du plasma	L M immunoblastique L M lymphoblastique	BELPOMME 1977 HABESHAU 1979

TABLEAU XIV — CELLULES B

On sait que la plupart des lymphoblastes de leucémies aigües lymphoblastiques n'ont pas d'immunoglobulines de surface et ne forment pas rosette avec les GR de souris. Les cellules DR + qui réagissent avec l'antigène de Greaves (CALL) sont dites «ni T ni B» (JF. DORE 1978). 20% des cellules environ sont des cellules T et 5% environ des cellules B. Ce petit groupe (25% des malades) correspond à un groupe de mauvais pronostic sans que l'on puisse actuellement dire, si cet état de fait est lié aux constatations immunologiques ou bien à la présentation clinique particulière de ce type de malade. On a montré récemment que quelques tumeurs considérées comme «ni T ni B», avaient en réalité des IgM intracytoplasmiques et sont donc des cellules pré-B (L.VO—GLER 1978).

Les lymphomes de l'enfant sont eux aussi classés en 3 grands types immunologiques T, B et ni T ni B (A. BERNARD 1978 et 1979). Les estimations de fréquence relative étaient encore très imprécises il y a quelques mois, pour deux raisons :

- la première tient au faible nombre de cas correctement étudiés (une centaine environ) (P. COCCIA 1975 - E. JAFFÉ 1976 - J. KERSEY 1978 - A. WILLIAMS 1978 - S. MURPHY 1979 - A. BERNARD 1979) ;
- la seconde tient au fait qu'il existe dans toutes les séries citées ci-dessus un «biais au recrutement» assez considérable : En effet, A. BERNARD par exemple, ne put étudier que 39 lymphomes sur 76 en deux ans, car il n'est pas question bien sûr, de réaliser des biopsies chirurgicales dans un but autre que diagnostique. Encore faut-il dire que 22 malades sur 39 ont des lymphomes thoraciques (puisque la ponction pleurale est facile) et que 15 malades seulement, parmi la population étudiée ont une tumeur abdominale, alors qu'on sait que cette forme clinique est de loin la plus fréquente dans une population d'enfants.

Malgré ces réserves, il semble que l'on puisse indiquer que les lymphomes B sont extrêmement fréquents, puisque presque tous les lymphomes de BURKITT étudiés jusqu'ici, sont B. Du point de vue de leur stade de maturation, ils se présentent pratiquement tous au stade de petits lymphocytes B avec immunoglobulines de surface sans immunoglobulines intra-cellulaires (voir (voir tableau XI). La chaîne lourde retrouvée est toujours mu et la chaîne légère, tantôt kappa, tantôt lambda. Une proportion notable de ces lymphoblastes possède un récepteur de

membrane pour le complément et pour le fragment constant des IgG.

Les lymphomes T sont également fréquents puisqu'on peut même dire que «toutes les formes thoraciques isolées sont des formes T» (A. BERNARD 1979). Sur le plan immunologique, ils se distinguent des LAL-T par une hétérogénéité plus grande des marqueurs. A. BERNARD distingue 3 groupes :

- le premier qui porte l'antigène de surface des thymocytes est TdT + et PNA —
- le second qui ne porte pas l'antigène de surface des thymocytes est TdT — et PNA +
- le troisième TdT — PNA — porte l'antigène des cellules T matures (ressemblant à celui des cellules de Sezary). Si ces 3 groupes ne se distinguent ni par le sexe ni par l'aspect anatomo-pathologique, il semble qu'ils pourraient correspondre à des groupes évolutifs différents. Le groupe 2 étant le plus difficile à mettre en rémission et le groupe 3, celui qui aurait le meilleur pronostic (A. BERNARD 1979).

Ce travail est superposable à celui de MURPHY (S. MURPHY 1979) qui n'isole que 11% de «ni B ni T», ce qui est comparable aux chiffres de BERNARD (7,1%). Il semble donc que les lymphomes soient le plus souvent des proliférations malignes T ou B, correspondant à un clone cellulaire déjà engagé dans la différenciation. Le caractère B ou T d'un lymphome n'a pas de valeur pronostique actuellement, sauf peut-être, si l'on dispose d'un nombre suffisant de malade pour isoler des sous-populations cellulaires.

Enfin, signalons que l'étude séquentielle des progéniteurs granulo-monocytaires de la moelle chez les enfants porteurs de lymphomes malins non hodgkiniens traités par chimiothérapie permet des constatations pratiques importantes dont nous parlerons. (O. HARTMANN 1979)

Donc l'immunologie, en 1980, ne paraît pas entrer «en compétition» avec la morphologie qui reste indispensable, mais elle permet comme d'autres techniques d'étude, d'affiner la reconnaissance du clone cellulaire en cause. Il est intéressant de souligner à nouveau qu'elle distingue 3 groupes de malades là où l'histologie ne reconnaît qu'un type cellulaire (A. BERNARD

1979). Il se peut que les classifications morpho-immunologiques puissent dans l'avenir clarifier la définition des lymphomes malins de l'enfant.

DEFINITION D'UN LYMPHOME

Pour revenir à notre travail et à la lumière des données générales, il nous faut trouver une définition du lymphome malin de l'enfant. Le problème qui se pose en effet au clinicien est de savoir s'il faut adopter une définition immunologique ou anatomo-clinique devant ces processus malins.

— **la définition immunologique** paraît, dans l'état actuel des choses, indispensable mais insuffisante pour caractériser une entité que le clinicien puisse reconnaître. En effet, il s'avère comme nous l'avons vu, que, contrairement aux leucémies qui sont le plus souvent «ni T ni B», les lymphomes malins de l'enfant sont presque toujours soit B soit T et, que ces caractères n'ont pas la valeur pronostique péjorative qu'on leur attribue en hématologie (A. BERNARD 1979). L'état actuel des recherches permet simplement de soupçonner que l'entité clinique reconnue comme «lymphome» se différencie plus facilement des leucémies par l'immunologie qu'il ne peut l'être par la cytologie. Mais, cette distinction est assez ambiguë puisqu'il est évident pour l'immunologiste qu'il n'y a aucune différence dans le type cellulaire entre leucémies et lymphomes (A. BERNARD 1979). Il n'y a donc pas de différence entre une cellule B de leucémie et une cellule B de lymphome, mais globalement, la cellule leucémique est en majorité «nulle» alors que globalement, la cellule des lymphomes est, soit une cellule B, soit une cellule T.

— Ces constatations amènent à penser que la définition anatomo-clinique actuelle, certes très imparfaite, reste la plus satisfaisante.

Nous définirons donc un lymphome malin non hodgkinien comme un processus qui n'intéresse pas d'emblée la moelle osseuse ; ce qui l'oppose à la leucémie qui, elle, intéresse cette moelle osseuse avec diffusion sanguine précoce (D. PINKEL 1975). Cette vue classique des choses est d'une certaine utilité pratique, puisqu'elle est la base nosologique de toute discussion scientifique. Elle n'est cependant que

partiellement satisfaisante puisque de nombreux patients se présentent d'emblée avec une extension ganglionnaire très importante et une moelle envahie et que ni la morphologie, ni l'immunologie ne peuvent trancher entre leucémie et lymphome. Il semble, malgré tout, préférable de garder cette distinction ne serait-ce, dans une étude rétrospective, que pour se conformer à un langage commun.

Un lymphome malin est donc un cancer primitif du tissu lymphoïde qui respecte initialement la moelle osseuse. Une leucémie, au contraire, a un point de départ intramédullaire et respecte au moins temporairement, les organes lymphoïdes extra-médullaires.

Si l'on accepte cette définition, il n'y a pas de différence entre un lymphome de stade IV et une leucémie à forme tumorale. Simplement, si l'on a la preuve qu'elle a débuté hors de la moelle osseuse, on classera la maladie dans les lymphomes et dans le cas contraire, dans les leucémies. *De toute façon, il faudra aborder les problèmes thérapeutiques en séparant distinctement les leucémies non tumorales, les lymphomes non leucémiques et le groupe des leucémies tumorales quel qu'en soit le point de départ.*

N'ayant pas la possibilité de regrouper dans ce travail l'ensemble des leucémies tumorales, nous avons accepté d'emblée une certaine ambiguïté et maintenu dans cette étude, les lymphomes du stade IV. Il nous est apparu secondairement que ce choix théorique était d'autant plus justifié qu'il permet de poser un certain nombre de problèmes pratiques importants.

Cette définition clinique nous a permis en effet une première sélection des dossiers et une étude globale très satisfaisante, confirmant les données de HARTMANN, à savoir la prépondérance du stade clinique sur la définition anatomique (O. HARTMANN 1975). Il nous est apparu également que le lymphome de BURKITT, étant très fréquent, encore fallait-il pour l'étudier, pouvoir le définir anatomiquement. C'est pour cette raison que la partie personnelle de notre travail commence par une confrontation entre les deux classifications anatomiques les plus utilisées chez l'enfant: celle de LENNERT et celle de RAPPAPORT.

TRAVAIL PERSONNEL

MATÉRIEL ET MÉTHODES

● MATÉRIEL

— Nous avons sélectionné 115 dossiers dans des conditions que nous définissons par ailleurs (voir page 115). Nous avons pu recueillir auprès des chefs de service d'Anatomie Pathologique de la région 87 lames sur 115 dossiers (75,6%). 18 malades n'ont pas eu d'histologie, le diagnostic ayant été purement cytologique (15,6%) 10 malades ont eu une histologie mais les lames pour des raisons diverses n'ont pas pu être rendues disponibles pour ce travail (8,6%).

— Le travail personnel de définition anatomique porte donc sur 87 lames :

- 11 fois, nous avons pu obtenir des «lames blanches» qui ont été colorées dans le laboratoire du Docteur GERARD MARCHANT par l'hématoxyline-éosine-safran ; le Giemsa-lent selon LENNERT, le PAS ; le vert de Méthyl-Pyronnine et pour la Réticuline selon GORDON SWEETS.

- 76 fois, nous n'avons pas pu disposer de lames blanches et nous avons collecté les lames déjà techniquées et colorées par le laboratoire. Le nombre de lames par malade était variable (1 à 10 ; en moyenne : 3 lames par malade). Tous les malades avaient au moins 1 lame colorée à l'hématoxyline-éosine-safran. Malheureusement, il n'y avait pratiquement jamais de coloration au Giemsa. Il n'y avait pas non plus de frottis dont on sait pourtant l'importance pour le diagnostic.

Dans la collection du Docteur BRYON par contre, on disposait de coupes semi-fines, avec presque toujours un giemsa. Mais, comme pour une étude coopérative de ce type, il est de règle de regrouper des coupes incluses dans la paraffine, le Docteur BRYON n'a pas souhaité que l'on utilise cette collection.

● MÉTHODES

L'ensemble des lames a été réparti dans des boîtes qui portaient le nom du laboratoire ayant confié les lames. Cette disposition avait deux avantages : elle réduisait le risque de perte et elle assurait une certaine unité, l'ensemble des lames provenant du même laboratoire étant lu dans le même temps. A chaque boîte correspondait une feuille dactylographiée portant le numéro de la ou des lames concernées pour chaque malade qui était nomément désigné. Trois autres renseignements étaient fournis : l'âge du malade, son sexe et le siège de la tumeur initiale.

Nous avons décidé de montrer ces lames au Docteur GERARD-MARCHANT et au Docteur BRYON :

— Le choix du Docteur GERARD-MARCHANT reposait sur le fait qu'il est membre du Club Européen des Lymphomes et donc très familiarisé avec la classification de LENNERT.

Notre appartenance à un Centre Anti-Cancéreux justifiait également ce choix. En effet, Madame le Docteur BRUNAT-MENTIGNY qui a soigné plus de la moitié des malades étudiés dans cette thèse est membre de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (S.I.O.P) où toutes les études sur le lymphome sont menées en s'appuyant sur la classification de LENNERT.

Enfin, parce que l'équipe de référence en FRANCE, celle du Professeur LEMERLE, était en train de revoir les cas de LMNH de l'enfant soigné à l'Institut Gustave Roussy. Il nous a paru indispensable que notre série puisse être comparée à cette série de référence.

Le Docteur GERARD-MARCHANT a bien voulu nous consacrer 3 journées entières et nous avons pu revoir avec lui toutes les lames. Il nous a appris à définir un lymphome, nous l'avons souvent interrogé mais nous avons, l'un et l'autre, respecté la « règle du jeu », c'est-à-dire le secret sur le diagnostic antérieur du Docteur BRYON et l'histoire clinique détaillée du malade. La classification utilisée était bien sûr celle de KIEL et correspondait à ce que nous avons détaillé sur le tableau que nous reproduisons page 66 (tabl.XV).

LM LYMPHOBLASTIQUES de type BURKITT à noyau encoché autres
LM IMMUNOBLASTIQUES purs immunoplasmoblastiques
LM DIVERS épithélioïde lymphoplasmocytaire réticulosarcome vrai

**TABLEAU XV - VARIETES DES LYMPHOMES MALINS DE L'ENFANT
SELON LA CLASSIFICATION DE KIEL (tous diffus)**

— Le choix du Docteur BRYON d'autre part s'imposait également puisqu'il constitue, à LYON, la référence indiscutée lorsque l'on veut affiner le diagnostic d'un lymphome de l'adulte ou de l'enfant. La classification dite lyonnaise qu'il avait proposée (PA. BRYON 1976), nous paraissait d'emblée poser un problème dans le cas des lymphomes de l'enfant, puisque la majorité des cas se retrouvait dans le «type 4» (voir tableau VII). Il nous a donc pro-

LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS	
NODULAIRES	DIFFUS
Lymphocytaires bien différencié Lymphocytaire peu différencié Lymphoblastique Mixte à grande et petites cellules Lymphome de BURKITT Histiocytaire = grandes cellules non clivées (immunoblastique ?) clivées mixtes blastiques Inclassables	

RAPPAPORT : cancer treatment reports 1977 61 1037-1048

NATHWANI : cancer 1976 38 964-983 et cancer 1978 41 303-325

TABLEAU XVI - CLASSIFICATION DE RAPPAPORT 1977

posé de reclasser les lames selon RAPPAPORT 1977, modifié selon NATHWANI et STRAUCHEN. La classification utilisée est résumée sur les tableaux XVI et XVII (H. RAPPAPORT 1977 - B. NATHWANI 1978 - J. STRAUCHEN 1978). Le Docteur BRYON a bien voulu, par ailleurs, étudier chaque lame en utilisant des critères d'histologie quantitative qui lui sont propres (PA. BRYON 1978). Cette histologie quantitative définissant des paramètres morphométriques nucléaires a le mérite, à notre avis, de mieux cerner les caractéristiques prolifératives de la maladie et constitue un aspect original de ce travail (tableau résultats).

LM LYMPHOBLASTIQUES

- convolutés
- non convoluté

LM de BURKITT

- typique à petites cellules
- atypique à grandes cellules

LM HISTIOCYTAIRE (à grandes cellules diffuses)

- non clivées (immunoblastique)
- clivées
- mêlé
- blastique

LM INCLASSABLES

TABLEAU XVII- VARIETES DES LYMPHOMES MALINS DE L'ENFANT SELON
LA CLASSIFICATION DE RAPPAPORT(modifié par BRYON 1979)
(Tous diffus)

Le Docteur BRYON a revu l'ensemble des lames sur une période de 5 mois en réalisant, à chaque fois, les mesures de morphoquantimétrie. Il était placé dans les mêmes conditions que celles détaillées pour le Docteur GERARD-MARCHANT. Toutefois, nous n'avons pas revu les lames avec lui.

Lorsque nous avons dépouillé les résultats, un désaccord est apparu sur un nombre faible de cas (voir résultats). Ces cas ont alors été regroupés dans une seule boîte et cette fois, revus, en notre présence, par chacun, en disposant du dossier clinique complet et surtout de l'avis (contradictoire) de l'autre. S'il y a eu accord «secondaire», il n'a été alors tenu compte pour le reste du travail clinique que du second avis exprimé. Lorsque le désaccord a persisté sur la définition du Lymphome de BURKITT (4 fois) nous avons choisi d'utiliser pour l'étude clinique, l'avis du Docteur GERARD-MARCHANT pour les raisons déjà exprimées (notre appartenance à la S.I.O.P. et le désir que nous avons d'avoir une série qui puisse se comparer avec celle de l'IGR). Une telle décision, dont nous venons d'exprimer les motifs, ne signifie évidemment pas que nous nous permettions de trancher entre deux avis contradictoires.

RESULTATS

En ce qui concerne *la confrontation à l'aveugle*, il y a eu d'emblée accord 73 fois sur 87, ce qui correspond à 81,60%. Il y a donc eu désaccord 16 fois sur 89 soit 18,3% des cas (tableau XVIII).

<u>TOTAL 87 LAMES</u>			
Accord 71/87 = 81,6 %			
Désaccord 16/87 = 18,3 %			
N.B. 11 fois, on disposait de lames blanches (7 lames par malades).			
Accord 9/11 = 81,8 %			
Désaccord 2/11 = 18,1 %			
<u>ACCORD en confrontation aveugle</u>			
- pour refuter le diagnostic de lymphome	4/4	=	100 %
- pour définir comme «Inclassable» ou techniquement insuffisant pour se prononcer	12/14	=	85,7 %
- pour le diagnostic de lymphoblastique	13/16	=	81,2 %
- pour le diagnostic de BURKITT	42/57	=	73,6 %
- pour le diagnostic d'Immunoblastique	1/5	=	20 %
	(ou 1/10 ?)	=	1 % ?

TABEAU XVIII - Confrontation à l'aveugle

Il nous paraît intéressant de signaler :

— que lorsqu'il y avait des « lames blanches » (permettant donc l'ensemble des colorations), il y a eu accord 9 fois sur 11 (81,8%), et désaccord 2 fois (18,1%) ;

— que, deux fois, les mêmes lames ont été revues par erreur dans deux boîtes différentes : A chaque fois, le premier diagnostic proposé a été confirmé.

DOCTEUR GERARD-MARCHANT			
	Nombre	% du total	%de l'en-semble
L. LYMPHOBLASTIQUE	70	80,4%	
- de type BURKITT	57	65,5%	81,4%
-à noyaux convolutés	8		
- autres	5	14,9%	18,5%
	} 13		
L. IMMUNOBLASTIQUE	01	1,14%	
L. INCLASSABLE (ou pas de lymphome sur la coupe)	12	13,7%	
DIAGNOSTIC REFUTE	04	4,5%	
COMPARAISON AVEC LA SERIE DE L'IGR (289 cas)			
L. LYMPHOBLASTIQUE	245	85%	
- de type BURKITT	147	51%	60
-à noyaux convolutés	61	25%	21
-autres	37	15%	13
L. IMMUNOBLASTIQUE	24	8%	
L. INCLASSABLE et DIVERS	20	7%	

TABLEAU XIX

Le détail des résultats pour le Docteur GERARD-MARCHANT (tableau XIX) et pour le Docteur BRYON (tableau XX) est mentionné dans les tableaux XIX et XX : Le tableau XVIII détaille les points d'accord.

Après la deuxième confrontation, un accord a été possible 11 fois. (tabl. XXI). Le désaccord persiste 3 fois. L'une des lames (AN 13881) qui faisait l'objet d'un désaccord a dû être restituée avant cette seconde confrontation. Nous l'avons laissée comme «désaccord». Sur l'un des cas (observation n° 115, voir tableau page 132), l'accord secondaire a été possible pour qualifier de «lymphoblastique» la prolifération maligne envahissant un

	Nombre	% du total	% de l'ensemble
L. LYMPHOBLASTIQUES	16	18,3%	
-à noyaux convolutés	10		62,5%
-non convolutés	6		37,5%
L. de BURKITT	43	49,4%	
-dont pseudo BURKITT (à grandes cellules)	20	22,9%	46,5%
L. HISTIOCYTAIRE			
-non clivées (immunoblastique)	5		50 ^c %
-clivées			
-mélangés	1		
-blastiques	2		
-inclassables	2		
TOTAL	10	11,4%	
L. INCLASSABLE	14	16,9%	
DIAGNOSTIC REFUTE	04	4,5%	

TABLEAU XX - DOCTEUR BRYON

ganglion crural. En dehors d'adénopathies multiples, (inférieures à 1 cm de diamètre), on ne notait qu'une splénomégalie (2 cm). L'ensemble du bilan para-clinique était normal en dehors du myélogramme (envahissement à 40%). Nous avons donc décidé d'exclure cette petite malade qui avait, à notre avis, «une leucémie», traitée comme une leucémie. Elle est guérie (avec un recul de 7 ans) et illustre bien les problèmes nosologiques que nous avons déjà soulevés.

Les tableaux XXI et XXII détaillent les résultats de cette seconde analyse des lames ayant fait l'objet d'un désaccord initial. Le tableau XXIII fait état de la série définitive.

DEUXIEME CONFRONTATION

TOTAL 87 Lames

Accord $82/87 = 94,2 \%$

Désaccord $4/87 = 4,5 \%$

AU TOTAL ACCORD

- pour refuter le diagnostic de Lymphome	4/4	=	100 %
- pour définir comme «inclassable» ou techniquement insuffisant pour se prononcer	13/14	=	92,8 %
- pour le diagnostic de Lymphome lymphoblastique	13/14	=	92,8 %
- pour le diagnostic de Lymphome de BURKITT	47/51	=	92,1 %
- pour le diagnostic d'Immunoblastique	4/6	=	66,6 %

TABLEAU XXI

DEUXIEME CONFRONTATION

- 11 accords secondaires

5 BURKITT

3 Immunoblastique

2 Lymphoblastique

1 Lymphome difficilement classable

- 3 désaccords maintenus

U 1633 «BURKITT» et «Lymphoblastique non BURKITT»

EHE 4622 «BURKITT» et «Immunoblastique»

EHC 5385 «BURKITT» et «Inclassable non BURKITT»

- 1 lame qui n'a pas pu nous être confié pour cette deuxième confrontation :

AN 13881 «BURKITT» et «grandes cellules mélangées»

- 1 cas (observation n° 115) où l'accord se fait sur «Lymphoblastique» qui est une leucémie traitée comme telle et d'ailleurs guérie (avec un recul de 7 ans).

TABLEAU XXII

SERIE DEFINITIVES (sur 87 malades)

- Lymphome de BURKITT	47/82	57,3%
- Lymphome lymphoblastique	14/82	17,1%
dont 9/14 à noyaux convolutés (64,2 % des lymphoblastiques)		
- Lymphome inclassable	13/82	15,8%
- Lymphome immunoblastique	4/82	4,8%
- Diagnostic réfuté	4/87	4,5%
- Classé en leucémie après révision du dossier	1/87	1,1%
- Considéré comme Burkitt malgré un désaccord persistant	4/82	4,8%

RAPPEL DE LA SERIE DE L'IGR (289 malades)

- Lymphome de BURKITT	51%
- Lymphome lymphoblastique (non BURKITT)	33,9%
dont 62 % sont à noyaux convolutés	
- Lymphome inclassable	6,9%
- Lymphome immunoblastique	8%

TABLEAU XXIII

COMMENTAIRES

Cette étude «à l'aveugle» rendue difficile par la qualité variable du matériel, renforce l'impression de la littérature, à savoir que les lymphomes malins non hodgkiniens posent chez l'enfant moins de problèmes que chez l'adulte. Il nous paraît nécessaire cependant de souligner :

1) que sur 87 lames, 4 fois le diagnostic de lymphome non hodgkinien a été réfuté et que l'accord sur ce point a été d'emblée de 100 %.

— L'une des malades (observation n° 86 voir page 129) qui s'était présentée avec une masse médiastinale, a donc été reclassée comme maladie de Hodgkin. L'histoire clinique déjà avait suggéré ce diagnostic. La malade est décédée au 18ème mois.

— Deux autres malades (observation n° 83 et 84, voir page 128) s'individualisaient aussi cliniquement puisqu'il s'agissait d'une tumeur isolée de l'œsophage (observation n° 83) et de l'arbre bronchique (observation n° 84). Cette dernière observation, a d'ailleurs fait l'objet d'une thèse sur «les lymphomes malins de l'œsophage chez l'enfant». (M. FLEURY 1978). Il s'agissait du seul cas retrouvé dans la littérature pédiatrique. Lorsque les coupes ont été revues, on a noté dans les deux cas, une architecture diffuse et des éléments tumoraux assez polymorphes. Certains ont des noyaux de type immunoblastique, avec un gros nucléole central. D'autres sont plus volumineux, avec des noyaux polylobés en U ou en E. D'autres enfin, plus grands encore, sont très polyploïdes. Les cytoplasmes sont d'abondance variable, assez amphophiles dans les cellules mononucléées. Il existe enfin des aspects de macrophagie, mais pas d'érythrophagie élective. Il n'y a pratiquement pas de plasmocytes.

Le Docteur GERARD-MARCHANT élimine formellement le diagnostic de lymphome malin hodgkinien ou non hodgkinien et c'est également l'avis du Docteur BRYON. Le Docteur GERARD-MARCHANT «connait cette tumeur, mais ne peut lui donner un nom, car elle ne semble pas encore avoir été décrite». Le registre de la S.I.O.P. en compte deux autres cas, un de Villejuif et un qui est également suivi dans le service de Pédiatrie du Centre Léon Bérard (le diagnostic initial était celui de Rhabdomyosarcome stade IV). Le Docteur MARSDEN (Manchester) a également connaissance de quelques cas. Ces cas doivent être regroupés sous le nom de «tumeur X» dans un travail actuellement en préparation (R. GERARD—MARCHANT communication personnelle).

— Le dernier malade (observation n° 85 voir page 129) à notre avis s'individualisait aussi cliniquement. Son histoire a débuté par une ichtyose d'apparition brutale et des polyadénopathies. (Ce mode de début n'a jamais été retrouvé dans les autres observations). Le diagnostic de «lymphome immunoblastique» reposait sur la cytologie et sur l'histologie (GH 494), mais il avait été l'objet de nombreuses hésitations. L'enfant a reçu deux ans de traitement. Deux

ans plus tard, la scène clinique initiale se reproduisait (sans ichtyose) et la cytologie porte à nouveau le diagnostic de « lymphome type 2 ». Cette fois par contre, le pathologiste (Y 1510 Dr BAILLY C.L.B.) réfute le diagnostic de lymphome, ce qui sera confirmé par le Dr BRYON et le Dr GERARD-MARCHANT sur cette lame (Y 1510) et sur la lame initiale (GH 494). L'enfant va bien 5 ans et 6 mois après le début de la maladie et le diagnostic exact n'est pas porté. Il faut noter que cliniquement, on pourrait évoquer une lymphadénopathie angio-immunoblastique (mais le dosage pondéral des immunoglobines était normal). Ce diagnostic exceptionnel chez l'enfant (C. DAO 1979) a été réfuté.

3 de ces 4 malades sont vivants avec des reculs dépassant 2 ans. Ils ont été éliminés de la série définitive.

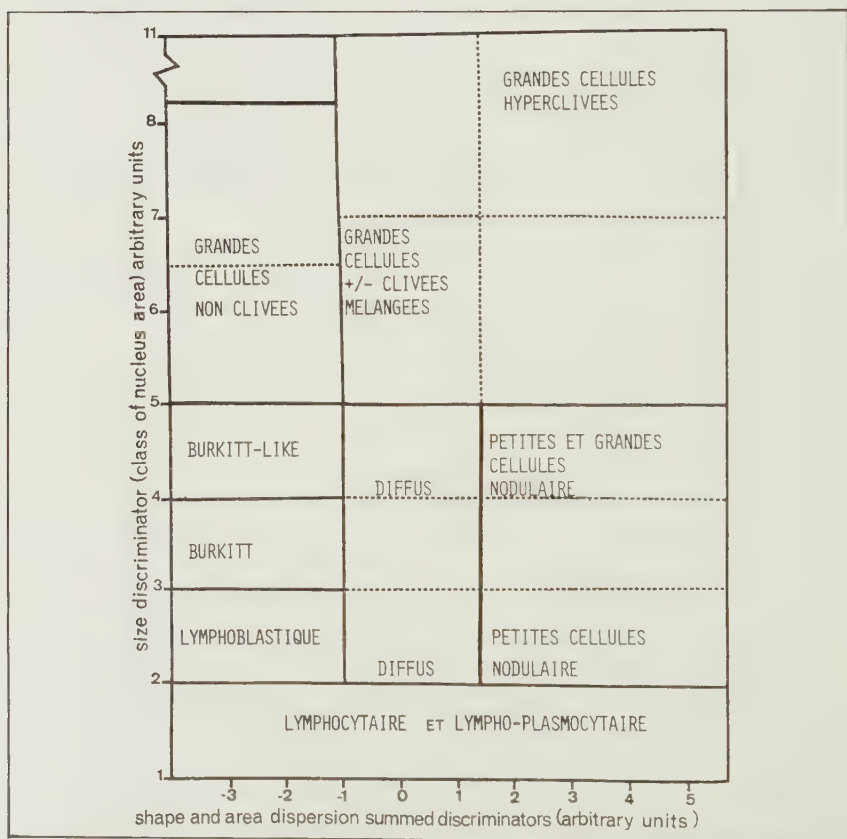


TABLEAU XXIV – CLASSIFICATION LYONNAISE MORPHOQUANTIMÉTRIQUE SÉPARANT LES CELLULES EN FONCTION DE LEUR TAILLE

2) le résultat principal de cette étude rétrospective est de voir apparaître à Lyon le lymphome de BURKITT comme le plus fréquent des lymphomes de l'enfant. Le lymphome immuno-blastique ne représentant plus que 11,4 % de l'ensemble (tableau XXIII). La classification de travail proposée en 1976 (P.A.BRYON 1976) se trouve donc modifiée (tabl. XXIV et XXV et fig. 1).

TYPE 1 LYMPHOCYTAIRE ET LYMPHO-PLASMOCYTAIRE

(Rappaport : LYMPHOCYTAIRE BIEN DIFFERENCIE)

LYMPHOCYTAIRE : identique aux adénopathies de L.L.C.

LYMPHO-PLASMOCYTAIRE : id. Maladie de Waldenstrom

TYPE 2 PETITES CELLULES LYMPHOIDES ATYPIQUES (CLIVEES ?)

(Rappaport : LYMPHOCYTAIRE PEU DIFFERENCIE) (grande cellules inférieures à 30 %)

NODULAIRE (et partiellement nodulaire)

DIFFUS (certains lymphomes diffus présentent une cytologie INTERMEDIAIRE entre les types 1 et 2)

Diagnostic différentiel: **LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE**, localisation ganglionnaire de L.A.L (T ?) avec cellules $\pm$ convolutées différentes des cellules clivées B

TYPE 3 PETITES ET GRANDES CELLULES

(Rappaport : MIXTE) (grandes cellules entre 30 et 50 %)

NODULAIRE (et partiellement nodulaire)

DIFFUS : avec certaines variantes, en particulier :

MIXTE AVEC DIFFERENCIATION PLASMOCYTAIRE PARTIELLE

MIXTE AVEC CONTINGENT EPITHELIOIDE (LENNERT)

MIXTE AVEC REACTION EDITHELIOIDE (WALDRON) (T ?)

TYPE 4 CELLULES NON CLIVEES DE TYPE BURKITT ET IMMUNO-BLASTIQUES

BURKITT (typique et BURKITT-like)

GRANDES CELLULES NON CLIVEES (et IMMUNOBLASTES ?)

TYPE 5 GRANDES CELLULES CLIVEES PSEUDO-HISTIOCYTAIRES

(Rappaport : HISTIOCYTAIRE)

GRANDES CELLULES HYPERCLIVEES

GRANDES CELLULES MELANGEES PLUS OU MOINS CLIVEES

NB : L'identification d'un type **HISTIOCYTAIRE VRAI** n'est possible qu'avec des arguments cytochimiques et biologiques

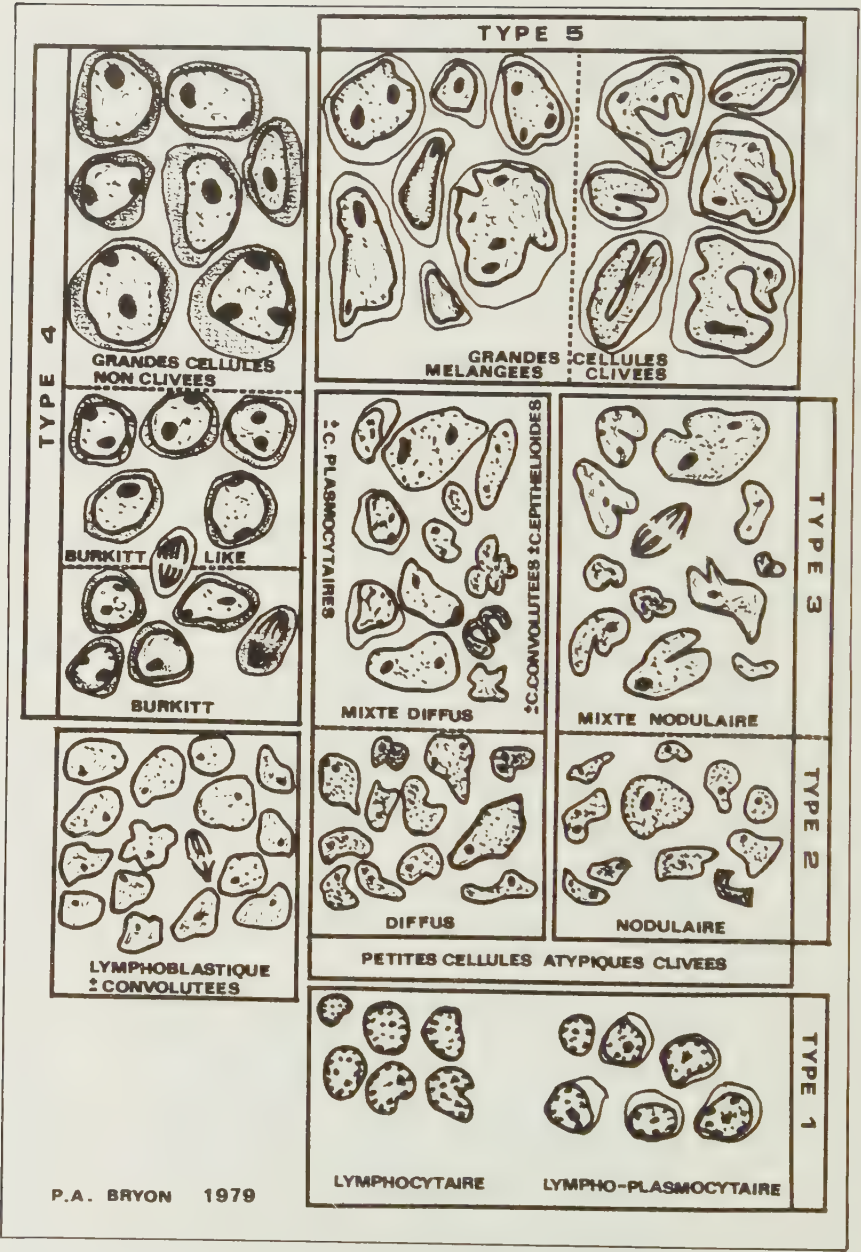
Remarque : Sur le plan immunologique les lymphomes NODULAIRES sont de type B, les lymphomes diffus de type B ou T dans le cas des types 2 et 3, les lymphomes 5 sont B, nul (ou histiocytaires ?), les BURKITT sont B, et les grandes cellules non clivées sont en majorité B.

Chez l'enfant, le grand problème diagnostique est le choix entre LYMPHOBLASTIQUE et BURKITT

Sont classés à part : les leucoses à Tricholeucocytes, L.L.C. et Maladie de Waldenstrom, les lymphomes cutanés épidermotropes (SEZARY et MYCOSIS FONGOIDE)

Ainsi que l'HISTIOCYTOSE MALIGNE.

TABLEAU XXV — CLASSIFICATION DE BRYON MODIFIÉE (1979)



P.A. BRYON 1979

Figure 1 : Classification lyonnaise de BRYON
Aspect morphologique des différents types cellulaires

En ce qui concerne la pathologie pédiatrique, nous pouvons dire que cette classification soumise à la fois à la comparaison anatomo-clinique et à celle d'une autre classification (celle de LENNERT) nous donne maintenant et dans l'état actuel des connaissances, toute satisfaction. Nous avons regroupé sur la figure 2 la classification de BRYON «amputée» des formes anatomiques que l'on ne rencontre pas chez l'enfant.

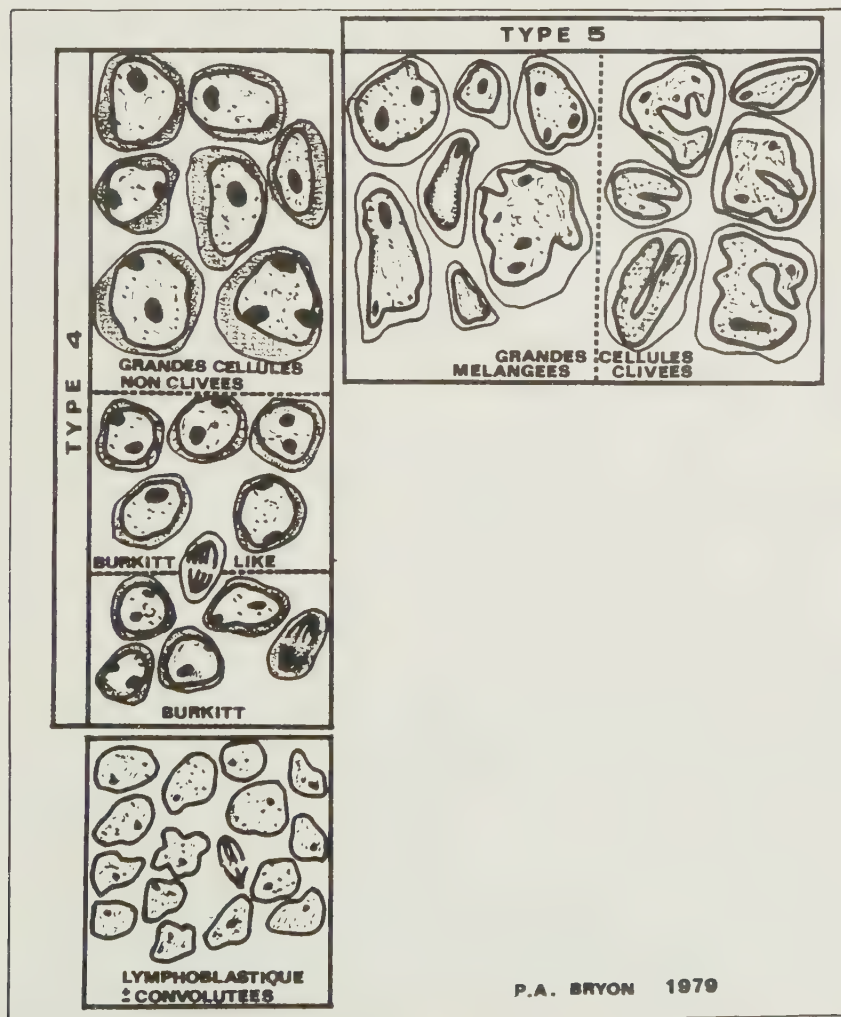


Figure 2 : Classification lyonnaise limitée aux formes pédiatriques.

Si l'on se rappelle que les motivations pour ce travail anatomique venaient de ce que nous avions l'impression qu'il existait un trop grand nombre de lymphomes immunoblastiques dans notre série de départ, on peut noter que son but est atteint. La série actuelle de plus, étant classée selon « RAPPAPORT modifié », il est facile de la comparer aux autres séries de la littérature, ce qui nous paraît également très important.

3) La confrontation entre deux classifications anatomiques reposait pour nous sur une idée simple. Nous avons un intérêt particulier pour le lymphome de BURKITT (voir chapitre 3). Encore fallait-il savoir si les pathologistes pouvaient nous dire quand il s'agit d'un BURKITT et quand il ne s'agit pas d'un lymphome de ce type. Il est apparu à l'évidence que chez l'enfant, le grand problème diagnostique est le choix entre le lymphome de BURKITT et les autres. Notre travail cependant, s'est un peu étendu puisqu'il confronte à la fois deux pathologistes et deux classifications :

● **EN CE QUI CONCERNE LA CONFRONTATION ENTRE PATHOLOGISTES**

Si l'on se limite à la première confrontation « en aveugle » il faut noter :

— qu'il y a accord dans 81,6 % pour la série globale (tableau XVIII) Les pourcentages varient entre 73,6 % pour le diagnostic de BURKITT et 85,7 % pour la qualification « d'inclassable », ce qui n'est pas statistiquement significatif ($p < 0,05$). Par contre, il apparaît à l'évidence qu'un problème existe pour définir le lymphome immunoblastique (tableau XVIII)

— qu'on dispose de plusieurs exemples de confrontations de ce type pour le diagnostic de la maladie de Hodgkin. Si KADIN retrouve un accord de 94 % entre deux pathologistes, il faut souligner qu'ils appartiennent au même laboratoire (M. KADIN 1971) KELLER ne retrouve que 67 %, d'accord entre 3 pathologistes (A. KELLER 1968) et CORREA 72 %, entre 16 pathologistes, il est vrai (P. CORREA 1973).

— de telles confrontations sont plus rares, en ce qui concerne les LMNH. Signalons cependant que JONES a montré qu'il n'y avait pas de différence pour des pathologistes confirmés entre le classement prospectif et rétrospectif (S. JONES 1973), ce qui rend

donc valide notre travail. NATHWANI a comparé deux classifications histologiques (celle de RAPPAPORT et celle de LUKES et COLLINS) et HOERNI une classification histologique (celle de LENNERT), avec une classification cytologique (celle de GRENOBLE). Ces deux études n'ont pas pour but d'apprécier la reproductibilité entre deux pathologistes (B. NATHWANI 1978, B. HOERNI 1979).

Il nous semble donc qu'il n'existe dans la littérature que deux études comparables à la notre. Il s'agit de celles de BYRNE et de SUCHI (G. BYRNE 1977, T. SUCHI 1979). Aucun de ces deux travaux ne concerne la pathologie pédiatrique. Le travail de

SUCHI et coll. 1979	BYRNE et Coll. 1977	NOTRE ETUDE
67,4 % (Adultes)	67,1 % (Adultes)	81,6 % (Enfants)

TABLEAU XXVI

CONFRONTATION ENTRE PATHOLOGISTES DANS LE CADRE DES LMNH

BYRNE regroupe plusieurs pathologistes Européens et Américains qui aboutissent à un consensus d'emblée dans 67,4 % des cas. Ce qui est tout à fait comparable au résultat de SUCHI, qui regroupant 8 pathologistes confirmés, aboutit à un consensus d'emblée pour 67,1 % des malades.

Le résultat que nous avons obtenu (tableau XXVI) est donc tout à fait remarquable. Compte tenu de l'expérience comparable entre les pathologistes impliqués dans ces 3 confrontations, on peut probablement trouver ici une nouvelle indication pour dire que le diagnostic des lymphomes malins de l'enfant pose moins de problèmes que chez l'adulte.

La seconde confrontation, en présence des renseignements cliniques et anatomiques antérieurs aboutit à un consensus dans 94,2 % des cas (tableau XXI). Le résultat est beaucoup moins surprenant car tout à fait comparable à ce qui est obtenu généralement pour des études de ce type dans la maladie de Hodgkin. (Par exemple pour CORREA, passage de 72 % à 90 % d'accord et pour KELLER de 67 % à 92 %). Cependant la seule série intéressante des LMNH, est celle de SUCHI où l'accord initial de 67,1 % n'est que de 73,4 %, après la deuxième lecture.

On peut conclure que la confrontation entre les deux pathologistes que nous avons choisis aboutit au meilleur résultat enregistré dans la littérature pour une étude de ce type. L'un de nos juges n'accepterait pas que nous discutions ici du rôle joué par la valeur personnelle, pourtant reconnue, des deux investigateurs. Nous ne le ferons donc pas. Il semble cependant, que l'on peut dire que ce résultat n'aurait pas été obtenu avec une série de malades adultes. La confrontation entre deux classifications est donc possible dans la pathologie pédiatrique et nous l'envisageons maintenant.

• EN CE QUI CONCERNE LA CONFRONTATION ENTRE LES DEUX CLASSIFICATIONS

Les tableaux XVIII reproduit page 68 et tableau XXI, page 71, indiquent que pour notre série il y a une très bonne concordance entre la classification de LENNERT et celle de LYON (RAPPAPORT modifié par BRYON). Il faut souligner que la seconde confrontation correspond par notre intermédiaire à une discussion entre les 2 pathologistes et qu'elle a eu lieu à un moment où chacun avait des positions très tranchées. Nous allons donc l'utiliser (tableau XXI) pour dire :

— que la définition du *lymphome lymphoblastique convoluté ou non*, ne pose pas de problèmes majeurs (81,2 % d'accord d'emblée et 92,8 % en seconde lecture, ce qui n'est pas significatif à $p < 0,05$). Il s'agit d'une cellule tout à fait identique à celle des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. Les mitoses sont nombreuses. On peut rencontrer l'aspect en ciel étoilé témoin d'une prolifération cellulaire très rapide (P. ISSACSON 1979). Le noyau est tantôt convoluté (ou bilobé ou multilobé) avec une chromatine très fine, tantôt il est arrondi ou ovoïde (B.

NATHWANI 1976). La membrane nucléaire est mince mais nette et la réticuline n'est pas augmentée. Le cytoplasme est «étriqué» («scanty» des auteurs anglo-saxons) et la limite cellulaire n'est pas très précise. Dans notre série, il y a 9 lymphomes lymphoblastiques à noyaux convolutés ($9/14 = 64,2\%$) ce qui est tout à fait comparable aux autres séries de la littérature, (par exemple 13/20 pour NATHWANI (65%), et 61/98 pour GERARD-MARCHANT (62,2%). On sait que la valeur pronostique de cette présence des noyaux convolutés est actuellement discutée. (B. NATHWANI 1979, R. LUKES 1978, R. MANN 1979).

— que la définition *du lymphome de BURKITT* ne pose pas non plus d'énormes problèmes. Il faut noter cependant que l'accord passe de 73,6 % en première lecture à 92,1 % en seconde lecture ce qui est statistiquement significatif à $p < 0,05$ (test χ^2

$\frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\frac{pq}{n_1} + \frac{pq}{n_2}}} = 3,24$). Ce résultat est très supérieur à celui obtenu par SUCHI puisque l'accord sur le diagnostic de BURKITT n'est que de 63 % (entre 8 pathologistes il est vrai) (T.SUCHI 1979). Remarquons

que ce travail de SUCHI ne précise jamais l'âge des patients, alors que nous démontrons à l'évidence qu'il faut individualiser les séries pédiatriques qui posent des problèmes particuliers et qu'il ne faut pas comparer avec des séries d'adultes. Il faut souligner ici que l'aspect en ciel étoilé n'est aucunement pathognomonique de la tumeur de BURKITT. Il est banal chez l'enfant et ne fait que traduire la présence de macrophages, donc une prolifération cellulaire anarchique et très rapide. (R. GERARD-MARCHANT 1976). La cellule de Burkitt s'individualise au sein d'une prolifération tumorale MONOMORPHE et très riche en mitoses, par son cytoplasme bleuté (après coloration de GIEMSA) ses nucléoles multiples et moyennement volumineux et ses nombreuses vacuoles (WHO 1969).

— que le diagnostic de *lymphome lymphoblastique ou de lymphome de BURKITT* est porté dans 79,26 % des cas. Ce choix représente donc le grand problème diagnostique dans la pathologie pédiatrique, comme le souligne à juste titre la classification lyonnaise actuelle (P.A. BRYON 1979). Il faut noter que pour LENNERT le lymphome de BURKITT n'est qu'une des variétés des lymphomes lymphoblastiques et que pour RAPPAPORT, le lymphome de BURKITT, n'est pas un lymphome lymphoblastique. (R.

GERARD-MARCHANT 1976, B. NATHWANI 1976). Cette opposition repose sur des arguments nosologiques que nous ne développerons pas ici. Notons simplement que l'école de RAPPAPORT a mis très longtemps à reconnaître la réalité du lymphome lymphoblastique. (B. NATHWANI 1976), et que FLANDRIN classe la cellule de BURKITT parmi les leucémies aiguës lymphoblastiques (L3), alors qu'il est considéré comme un disciple de RAPPAPORT. (J.M.BENNET 1976). Pour le clinicien il apparaît à l'évidence qu'il s'agit de deux entités cliniques bien distinctes.

— *que la proportion « d'inclassables » dans notre série est particulièrement importante.* Elle traduit sûrement l'hétérogénéité du matériel utilisé et l'absence de recoupe des blocs disponibles. En effet, ce groupe représente 14,9 % de l'ensemble contre 6,9 % dans la série de l' IGR, 8 % dans celle d'ISAACSON et 0 % dans celle de JONES et de SUCHI, (R. GERARD-MARCHANT 1979 P. ISAACSON 1979, S. JONES 1973). Ce terme regroupe en fait ici des appréciations différentes puisqu'il s'agit le plus souvent d'une insuffisance technique (certaines lames avaient plus de 10 ans), et parfois (2 cas) d'une réelle difficulté à définir la prolifération tumorale. Dans tous les cas cependant, les 2 investigateurs ont affirmé sur le matériel disponible qu'il s'agissait bien d'un lymphome malin.

— *manifestement, un problème se pose en ce qui concerne les lymphomes immunoblastiques* (tableaux XVIII et XXI). Non pas bien sûr sur leur définition. Il s'agit d'une grande cellule au noyau rond à la chromatine fine, avec un très gros nucléole central et unique qui occupe une large surface du noyau. Le cytoplasme peu abondant est bien visible, plus ou moins basophile. Les mitoses sont également fréquentes. Il nous semble que nos deux investigateurs s'accordent sur ce point. Leur accord initial est cependant rare (1 fois sur 5 mais augmente secondairement 4/6). Ces 2 lames représentant donc la moitié des désaccords persistants. L'observateur que nous étions a remarqué qu'en réalité le problème est qu'il existe toujours un faible contingent d'immunoblastes dans les lymphomes de BURKITT et qu'il faut savoir jusqu'à quel point cette observation courante doit être négligée. Les lymphomes immunoblastiques selon LENNERT, recouvrent en fait une assez large partie des lymphomes histiocytaires de RAPPAPORT (voir tableaux XIX et XX). Ce groupe représente sûrement celui où les divergences sont les plus souvent accusées entre pathologistes mais notre

échantillon (4 cas seulement, 6 si l'on inclut les «2 désaccord» ne permet pas d'en dire plus).

— *que l'accord, bien entendu est total pour dire que les lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant ont un caractère le plus souvent diffus.* Ceci confirme les résultats de LANDBERG. (sur 27 malades), de LEMERLE (sur 190 malades) et de HUTTER (sur 22 malades), (T. LANDBERG 1975, M. LEMERLE 1975 et J. HUTTER 1975). Le seul cas de notre série qui avait été initialement considéré comme nodulaire a été reclassé lymphome de BURKITT diffus (observation n° 43 p.123). On retrouve des cas de lymphome nodulaire dans la littérature pédiatrique (3% pour D.PINKEL 1975 et E. GLASTEIN 1976, 6 % pour S. MURPHY 1975) mais ils sont exceptionnels. FRIZZERA par exemple n'en retrouve que 8 cas en 20 ans parmi 318 enfants (G. FRIZZERA 1979).

— *En conclusion*, il existe une corrélation entre la classification de KIEL et de Lyon puisque la reproductibilité pour les deux diagnostics les plus fréquents est de 77,4 % en première lecture et surtout de 92,4% en seconde lecture. Nous regrettons de ne pas avoir pu tester dans ce travail la valeur comparative de la classification de l'OMS (voir tableau VIII) car elle semble (tableau IX) se comparer facilement aux deux précédentes. Le diagnostic anatomique des lymphomes ne dépend donc pas chez l'enfant de la classification utilisée. Les séries pourraient être comparées, à condition que soient bien individualisés le lymphome de BURKITT le plus fréquent et le lymphome LYMPHOBLASTIQUE le plus grave.

4) si l'on considère notre série finale et du strict point de vue du clinicien où nous nous sommes placé, un certain nombre de questions se posent. Elles se résument toutes en fait dans l'interrogation simple que des «non spécialistes» nous ont souvent adressée «est-ce vraiment si important ?». En d'autres termes, quel est le retentissement clinique des constatations anatomiques initiales ? ont-elles une valeur pronostique ? Si l'on étudie les courbes de survie en fonction de l'histologie dans notre série (fig. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) on s'aperçoit :

— que l'on peut parfaitement comparer la série globale avec chaque série particulière puisque la proportion des malades ayant reçu une polychimiothérapie est de 45,7 % dans le premier cas et varie de 47 à 50 % dans tous les autres cas, sauf pour les lymphomes immunoblastiques (40 %) qui de toute façon ne sont pas assez nombreux pour être significatifs.

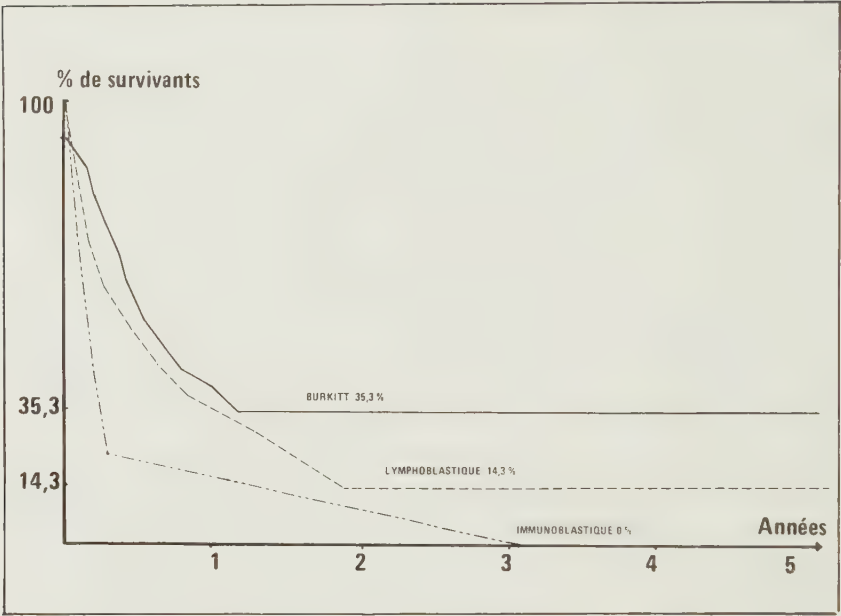


Figure 3 - Survie des malades en fonction du type histologique



Figure 4 - Immunoblastique $5/82 = 7\%$ / polychimiothérapie = 40 %



Figure 5 - Série globale histologique 82 malades / polychimiothérapie = 45,75

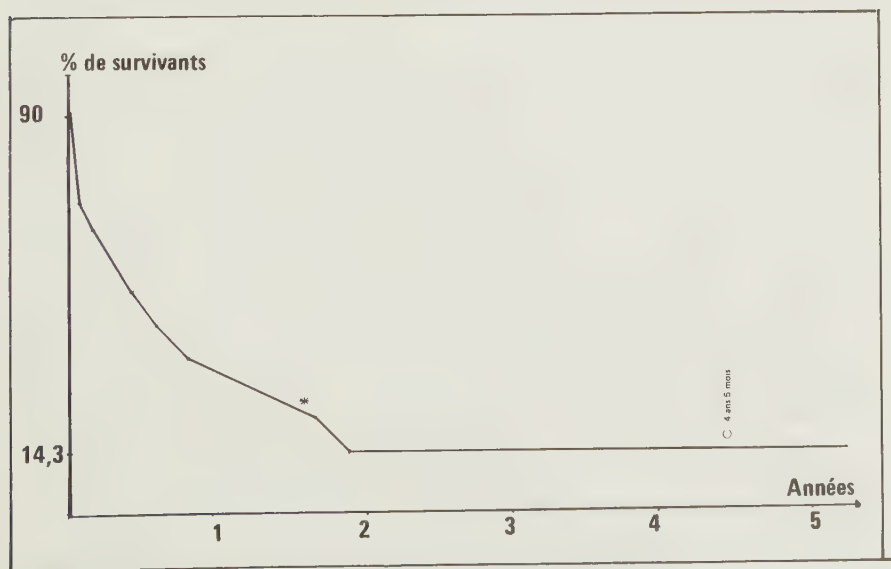


Figure 6 - Lymphome lymphoblastique 14/82 = 17,07 % / polychimiothérapie 7/14 = 50 %
2/14 vivants (2 copad) = 14,3 %

— que le lymphome de BURKITT s'accompagne d'un pronostic plus favorable (plateau à 35,3 % contre 28 % pour la série globale) et le lymphome lymphoblastique d'un pronostic plus défavorable (plateau à 14,3 %) (figure 3). Cependant cette différence n'est pas significative à $p < 0,05$. De même notre faible échantillon de lymphomes immunoblastiques ne nous permet pas d'être affirmatif. Si on y ajoute le malade considéré par le Professeur MATHÉ comme un immunoblastique (observation n° 75 p.127) notre série comporte 5 malades qui sont tous morts. Dans la série de l'I.G.R. comportant 24 malades, cette impression de gravité n'est pas confirmée. Par contre, le meilleur pronostic des lymphomes de BURKITT et le mauvais pronostic des lymphomes lymphoblastiques est confirmé (C. PATTE, communication personnelle). Dans la série de Villejuif, le nombre des malades est suffisant (98 malades), pour individualiser les lymphomes lymphoblastiques avec et sans noyaux convolutés. Il n'y a aucune différence significative dans l'évolution des 2 groupes (C. PATTE, communication personnelle).

— que le lymphome de BURKITT s'individualise tout à fait des autres par le décès extrêmement précoce de certains malades.

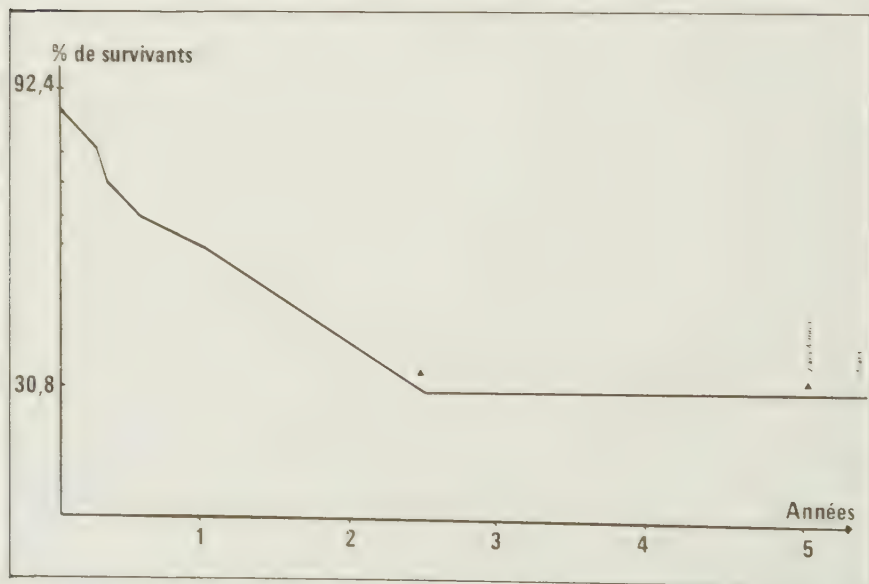


Figure 7 - Lymphomes inclassables 13/82 = 15,8 % / 6/13 polychimiothérapie = 46,1

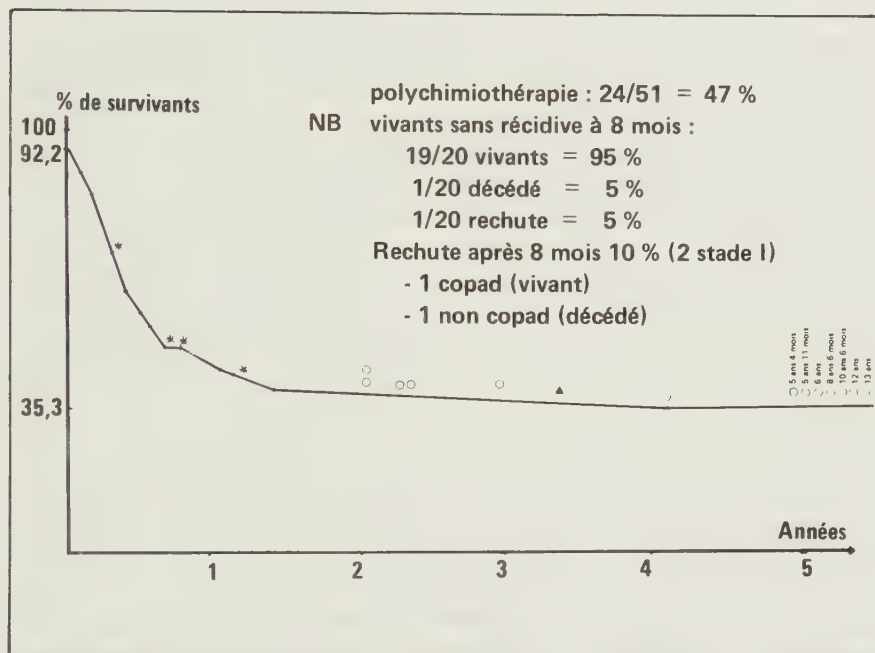


Figure 8 - Lymphomes de Burkitt $51/110 = 46,3\%$ / $51/82 = 62,1\%$

96,8 % des malades qui sont morts (31/32) ont déjà rechuté au 8ème mois. Inversement, 95 % des malades vivants sans rechute au 8ème mois (19/20) sont vivants. Seuls 2 malades (3,9 %) ont rechuté après le 8ème mois (ce qui représente 10 % des malades vivants sans rechute à 8 mois), et leur histoire est curieuse car il s'agit chaque fois d'un stade I. (Notons qu'il y a eu accord sur le diagnostic de BURKITT dès la première lecture dans les 2 cas). Le premier malade (observ. n° 8 p.118) avait 2 ans et 6 mois au moment du diagnostic et se présentait avec une tumeur sous cutanée isolée. Il a rechuté sous forme leucémique au 16ème mois et il est mort après 4 ans d'évolution. Le second (observ. n° 17 p. 120), avait une tumeur développée à l'intérieur du sinus frontal et il a rechuté sous forme leucémique après 2 ans et 8 mois d'évolution. Il est en seconde rémission depuis 9 mois. Ces deux malades ont des BURKITT «à petites cellules». La série de l'Institut Gustave ROUSSY est tout à fait comparable à la notre, elle individualise aussi un mode d'évolution propre aux lymphomes de BURKITT (C. PATTE, communication personnelle).

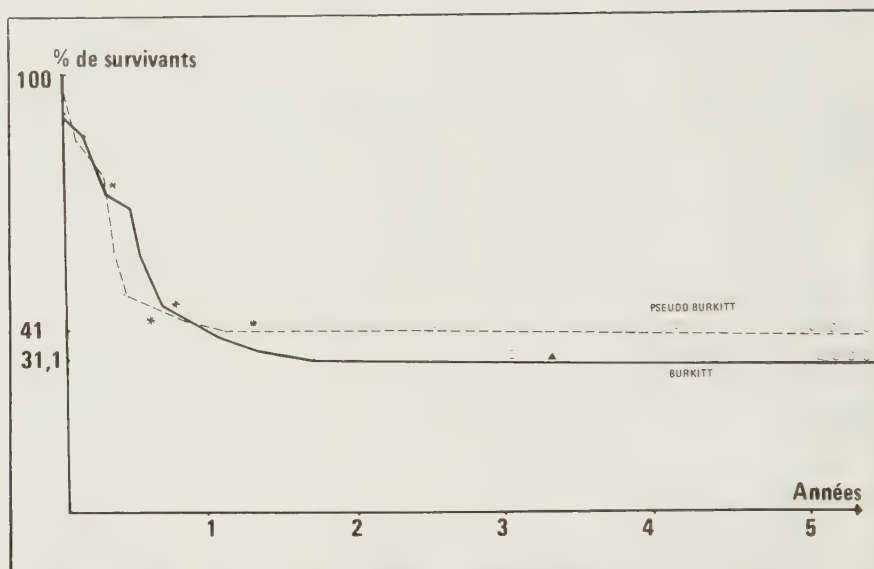


Figure 9 - Courbe de survie : — Burkitt à petites cellules

-- Burkitt à grandes cellules (classification P A Bryon)

— le Docteur BRYON a très nettement différencié deux formes de lymphomes de BURKITT. La figure 9 indique que la forme à petites cellules a un plus mauvais pronostic (plateau à 31,3 % avec un malade en rechute), que la forme à grandes cellules (plateau à 41 %). La différence n'est cependant pas significative à $p < 0,05$ ($X^2 = 0,71$), alors que l'échantillon est suffisant pour interpréter les résultats. De plus, 4 malades sont morts avant tout traitement dont 3 dans le groupe des BURKITT à petites cellules. (observ. n° 16, 19, 24, et 48 pages 119 à 124). Rappelons que les deux seuls malades à voir rechuté après le 8ème mois sont des BURKITT à petites cellules. Il nous semble que l'on devra à nouveau dans l'avenir, se préoccuper de cette distinction dont on ne peut pour le moment dégager l'intérêt pratique.

— la courbe des «lymphomes inclassables» appelle deux commentaires : d'une part elle est très proche de celle de la série globale (figures 5 et 7) et d'autre part elle s'oppose surtout pour la première année à celle des lymphomes de BURKITT. Il semble donc qu'elle ne doit pas comporter un excès d'un type cellulaire et probablement peu de lymphome de BURKITT ce qui est important compte tenu des orientations données à notre travail.

— le risque leucémique est classiquement important dans les LMNH de l'enfant. Si l'on considère les enfants qui ont une atteinte médullaire au moment de la mort, on retrouve 48,3 % des BURKITT (15/31) 50 % des lymphomes lymphoblastiques (6/12) et 33 % du groupe inclassable (3/9). 4 des 5 lymphomes immunoblastiques avaient aussi un envahissement médullaire terminal. Ce risque paraît donc important et comparable aux données de la littérature. On doit cependant noter que cet envahissement médullaire est terminal. En effet, lorsque la rechute est reconnue la moëlle est rarement envahie (8,6 % des BURKITT et 0 % des lymphomes lymphoblastiques).

HISTOLOGIE	AGE / (MOYENNE)	STADES				MODE DE DÉBUT							
						ABDOMEN	THORACIQUE	O.R.L.	SOUS-CUTANÉ	ADENOPATHIES	NEUROLOGIQUE	MAXILLAIRES	AUTRES
		I	II	III	IV								
BURKITT	8,3 ans	10,3%	17,2%	55,1%	17,2%	62%	3,4%	6,8%	6,8%	3,4%	3,4%	6,8%	10,3%
PSEUDO-BURKITT	8,7 ans	18%	13,6%	54,5%	13,6%	68%	0	13,6%	4,5%	9%	4,5%	0	0
LYMPHOBLASTIQUE	8,1 ans	0	0	71,4%	28,5%	7,1%	64,2%	7,1%	0	14,2%	0	0	7,1%

TABLEAU XXVII - CORRELATIONS ENTRE L'HISTOLOGIE, LE STADE, L'ÂGE ET LA PRÉSENTATION INITIALE

— le tableau XXVII enfin montre que le type histologique dépend de la présentation initiale. Le BURKITT est avant tout une tumeur abdominale (65 % des cas) et le lymphome lymphoblastique avant tout une tumeur thoracique (64,2 % des cas). On ne note aucune différence dans l'âge, le stade initial et le mode de présentation pour le groupe des BURKITT et des pseudo BURKITT.

5) Pour terminer, il semble à la lumière de ce travail que le clinicien peut et doit demander au pathologiste devant un lymphome de l'enfant :

- de faire un frottis et une empreinte.
- de rechercher au moins un marqueur cyto-enzymatique : Les cellules phosphatases acides positives sont en effet des lymphoblastes T (C. MICHEAU 1980)
- au minimum de colorer les coupes par l'hématoxyline éosine-safran et le Giemsa lent selon LENNERT. Il est souhaitable de disposer de coupes semi-fines.

Pour le diagnostic le problème est de trancher entre lymphome de BURKITT, lymphome lymphoblastique convoluté ou non convoluté et les autres types de lymphomes. Il est utile de distinguer au sein des BURKITT ceux qui sont à grandes cellules des autres. Lorsqu'il ne s'agit d'aucun de ces deux diagnostics (25 % des cas environ), il est souhaitable de montrer la lame à un pathologiste de référence (donc à Lyon au Dr. BRYON).

CONCLUSIONS

Ce premier chapitre avait pour but d'apporter une définition anatomo-clinique à notre sujet. Deux questions avaient été initialement posées : Quelle est la définition clinique chez l'enfant d'un lymphome malin non hodgkinien ? La classification lyonnaise établie en 1976 chez l'adulte peut-elle s'appliquer à la pathologie pédiatrique ?

La réponse à la première question est issue d'une revue de la littérature qui a insisté sur les données anatomiques et immunologiques récentes. Elle nous a permis de définir un lymphome malin non hodgkinien comme un cancer primitif du tissu lymphoïde respectant initialement la moëlle osseuse.

La réponse à la seconde question a demandé une étude comparative entre la classification de KIEL et la classification lyonnaise modifiée. Sur un total de 87 lames, l'accord a été possible d'emblée dans 81,6 % des cas et secondairement dans 94,2 % des cas. Ce résultat permet de suggérer que les problèmes anatomiques sont beaucoup moins importants dans la pathologie pédiatrique. Il met en évidence de plus une très bonne corrélation entre les deux classifications .

Ce travail permet également :

- 1) de confirmer que les lymphomes de l'enfant ont une architecture diffuse dans 100 % des cas.*
- 2) d'individualiser le lymphome de BURKITT comme le plus fréquent des lymphomes de l'enfant (57,3 % de la série anatomique)*
- 3) de suggérer que certaines formes histologiques ont une valeur pronostique. Le lymphome de BURKITT est de meilleur pronostic et les autres lymphomes lymphoblastiques sont de mauvais pronostic. Notre échantillon trop faible pour avoir une signification, fait apparaître un pronostic particulièrement mauvais des lymphomes immunoblastiques. Ce dernier point ne semble pas confirmé par les séries plus importantes qui sont en accord avec la nôtre, par contre, sur la valeur pronostique des 2 principales formes histologiques.*
- 4) d'affirmer que le lymphome de BURKITT a un génie évolutif propre. En effet, 90 % des malades vivants sans rechute au 8ème mois sont guéris.*
- 5) de séparer au sein du lymphome de BURKITT (grâce aux techniques morphoquantimétriques utilisées par le Docteur BRYON), deux types cellulaires : à grandes cellules (pseudo BURKITT), et à petites cellules (BURKITT vrai). Cette séparation ne présente de corrélation ni avec l'âge, ni avec le stade initial, ni avec le mode de présentation. L'étude des deux groupes en ce qui concerne le pronostic suggère une plus grande gravité des formes à «petites cellules» mais cette impression n'est pas significative en terme statistique.*

10 mars 1980

Cette thèse étant sous presse, nous avons rédigé ces quelques pages pour apporter une information récente que nous a transmise le Docteur BRYON.

En effet, un travail encore non publié, semble ébaucher une classification internationale des lymphomes malins non hodgkiniens. Il a été réalisé dans 3 centres américains et à Milan et a permis de réunir 1 100 coupes histologiques et 1 100 dossiers cliniques

— Dans un premier temps, les coupes ont été revues par un groupe d'experts internationaux, subdivisé lui-même en deux groupes. Le premier groupe est celui des «utilisateurs des différentes classifications». Le second groupe est celui des «concepteurs des différentes classifications». Il réunissait entre autre, les Docteurs RAPPAPORT, LENNERT et DORFMAN. .

Les malades ont tous été traités avec des protocoles thérapeutiques équivalents.

— Dans un second temps, les résultats ont été soumis à l'ordonnateur qui a étudié la valeur pronostique de chaque entité. Le résultat figure sous la forme d'une proposition sur le tableau XXVIII ci-dessous.

A WORKING FORMULATION OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA FOR CLINICAL USE-RECOMMENDATIONS OF AN EXPERT INTERNATIONAL PANEL	
LOW GRADE :	
SMALL LYMPHOCYTIC	WDL (consistent with CLL, plasmacytoid)
FOLL. PREDOMINANTLY SMALL CLEAVED CELL	NPDL (diffuse areas ?)
FOLL. MIXED, SMALL CLEAVED AND LARGE CELL	NM (diffuse areas ?)
INTERMEDIATE GRADE :	
FOLL. PREDOMINANTLY LARGE CELL	NH
DIFF. SMALL CLEAVED CELL	DPDL
DIFF. MIXED, SMALL AND LARGE CELL	DM (épithelioid cell component)
DIFF. LARGE CELL	DH (cleaved, non cleaved)
HIGH GRADE :	
DIFF. LARGE CELL, IMMUNO- BLASTIC	DH
LYMPHOBLASTIC	LB (convoluted, non convoluted)
SMALL NON-CLEAVED CELL	DU (Burkitt, non Burkitt)

TABLEAU XXVIII - CLASSIFICATION INTERNATIONALE PROVISOIRE (févr. 1980)

A droite : La correspondance avec la classification de Rappaport.

Il existe donc une classification internationale des lymphomes qui pourrait conforter l'opinion que nous avons défendue dans cette thèse, en pensant que ce problème n'était pas insoluble.

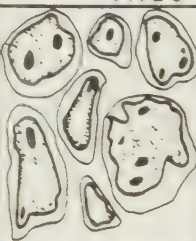
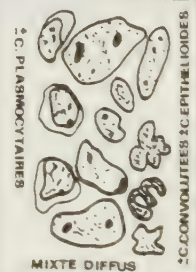
- La classification définit 3 groupes que nous avons détaillés sur 3 tableaux différents. Nous avons préféré laisser cette classification dans sa langue d'origine car il s'agit d'un compromis difficile et nous ne voulons pas que la traduction puisse poser un problème d'interprétation.

1) le groupe de **malignité modérée** (low grade) correspond aux types 1, 2 et 3 nodulaire de la classification lyonnaise. Il nous semble que l'entité étant reconnue, les problèmes de correspondance entre les différents vocabulaires devraient se résoudre. Cependant, nous avons préféré laisser avec un point d'interrogation la correspondance avec la classification de LENNERT. En effet, nous n'avions pas la possibilité de consulter le Docteur GERARD-MARCHANT.

LOW GRADE	LYON	RAPPAPORT	LENNERT
FOLL. MIXED, SMALL CLEAVED AND LARGE CELL	 MIXTE NODULAIRE	TYPE 3 NM	CENTROCYTO-CENTROBLASTIQUE ?
FOLL. PREDOMINANTLY SMALL CLEAVED CELL (diffuse areas ?)	 NODULAIRE	TYPE 2 NPDL	CENTROCYTIQUE et CENTROCYTO-CENTROBLASTIQUE ?
SMALL LYMPHOCYTIC (diffuse areas ?) (Consistent with CLL, plasmocytoid)	PETITES CELLULES ATYPIQUES CLIVEES  LYMPHOCYTAIRE LYMPHO-PLASMOCYTAIRE	TYPE 1 WDL	C.L.L. et PLASMOCYTOID ?

TABLEAU XXIX - CLASSIFICATION INTERNATIONALE (1980)

2) le groupe de malignité intermédiaire correspond bien lui aussi à la classification lyonnaise. Cependant, le groupe des grandes cellules «mélangées» change de nom dans le type 5 pour correspondre au «large non cleaved». Le groupe des lymphomes folliculaires (équivalent de nodulaires) à grandes cellules n'existe pas chez l'enfant et le Docteur BRYON n'en a pas l'expérience chez l'adulte (à l'exception de très rares cas).

TYPE 5 LYON		Intermediate grade	RAPPAPORT	LENNERT
 GRANDES CELLULES		DIFF. LARGE CELL cleaved non cleaved	DH	Immunoblastique (une partie ?)
 % C. PLASMOCYTAIRES % C. CONVOLUTES & EPITHELOIDES MIXTE DIFFUS	TYPE 3	DIFF. MIXED SMALL AND LARGE CELL épithélioïd cell component	DM	CENTROCYTO-CENTROBLASTIQUE (et ancien lymphome lympho-épithélioïde ?)
 DIFFUS	TYPE 2	DIFF SMALL CLEAVED CELL	DPDL	CENTROCYTIQUE ?
PETITES CELLULES ATYPIQUES CLEAVED			NH	
?		FOLL PREDOMINANTLY LARGE CELL		

TABEAU XXX - CLASSIFICATION INTERNATIONALE (1980) B/INTERMEDIATE GRADE

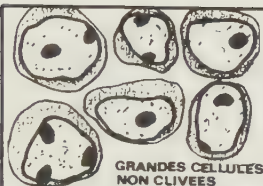
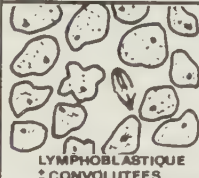
 GRANDES CELLULES NON CLIVEES	HIGH GRADE	LYON	RAPPAPORT	LENNERT
	DIFF. LARGE CELL IMMUNOBLASTIC.	Type 4	DH	Immunoblastique?
 BURKITT LIKE BURKITT	SMALL NON CLEAVED CELL NON BURKITT	Type 4		Lymphoblastique autre?
	BURKITT	Type 4	DU	Burkitt
 LYMPHOBLASTIQUE ± CONVOLUTES	LYMPHOBLASTIC (convoluted or not)	Type 2 lympho- blastique	LB	Lymphoblastique

TABLEAU XXXI - CLASSIFICATION INTERNATIONALE (1980) E/ High grade

3) le groupe de malignité importante réunit toutes les formes pédiatriques. C'est pour cette raison d'ailleurs que le terme de «high grade» pourrait être critiqué.

— le groupe des «grandes cellules diffuses» retrouve le nom d'immunoblastique. Il correspond à une entité parfaitement définie dans notre travail personnel.

— le groupe des lymphomes lymphoblastiques à noyaux convolutés ou non est également parfaitement individualisé.

— par contre, deux problèmes nous semblent posés : le lymphome de BURKITT n'est vraiment individualisé qu'au sein des «petites cellules non clivées» séparées en BURKITT et non BURKITT, ce qui nous paraît un retour en arrière indiscutable, même si on comprend facilement que certaines écoles américaines ont joué ici un rôle important dans le choix du vocabulaire.

Le groupe des «small non-cleaved non BURKITT» ne correspond-il qu'aux lymphoblastiques «autres» ou faut-il y inclure le groupe que nous appelons nous, BURKITT à grandes cellules ?

- Quoi qu'il en soit, cette classification paraît représenter un progrès considérable puisqu'elle pourrait enfin permettre des comparaisons faciles entre les séries. Il est trop optimiste de penser qu'elle s'imposera rapidement. Par contre, il semble réaliste d'espérer que chaque groupe définira rapidement les équivalences entre son propre vocabulaire et les entités acceptées par tous. Cela suffirait à notre avis pour qu'un très net progrès se manifeste.

Nous avons démontré dans cette thèse, que si l'on faisait abstraction du vocabulaire, il était possible d'obtenir un accord sur les entités lorsque deux pathologistes définissent les mêmes lames. Nous avons montré aussi que les problèmes persistaient pour la définition des cellules qui ne sont ni tout à fait des BUR-KITT à petites cellules, ni tout à fait des grandes cellules non clivées de type immunoblastique. Le problème n'a pas pu être tranché par nos deux experts. Nous constatons qu'un groupe plus important d'experts internationaux n'a pas pu non plus résoudre ce problème.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 **AIUTI F., PAPA G., LACAVA V., CIARLA M.V., D'AMELIO R., GAROFALO J.**
Lymphocyte membrane markers in acute lymphoblastic leukemia.
Br. J. Haematol **1974**, 27, 635-641.
- 2 **AULT K.A.**
Detection of small numbers of monoclonal B lymphocytes in the blood of patients with lymphoma.
N. Engl. J. Med. **1979**, 300, 1401-1405.
- 3 **BACH J.F.**
Immunologie
Flammarion Éditeur Paris, 2e édition **1979**.
- 4 **BELPOMME D., DANTCHEV D., DU RUSQUEC E., GRANDJON D., HUCHET R., POUILLART P., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., and MATHE G.**
T and B lymphocyte markers on the neoplastic cell of 20 patients with acute and 10 patients with chronic lymphoid leukemia.
Biomedicine **1974**, 20, 109-118.
- 5 **BELPOMME D., LE LARGE N., MATHÉ G. & DAVIES A.J.**
Aetiological, clinical and prognostic significance of the T.B. immunological classification of primary acute leukaemias and non-Hodgkin lymphomas.
Haematol Bluttransf. **1977**, 20, 17-21.
- 6 **BERNARD A.**
Analyse immunologique des lymphomes malins de l'enfant.
Communication Orale S.F.O.P. (notes personnelles) **1979**.
- 7 **BERNARD A., BOUMSELL L., BAYLE WEISGERBER C.**
Analyse immunologique des lympho-reticulopathies malignes de l'enfant.
La Médecine Infantile **1978**, 7, 857-870.
- 8 **BERNARD A., BOUMSELL L., BAYLE C., RICHARD Y., COPPIN H., PENIT C., ROUGET R., MICHEAU C., CLAUSSE B., GÉRARD MARCHANT R., DAUSSET J., LEMERLE J.**
Subsets of malignant lymphomas in children related to the cell phenotype.
Blood **1979**, 54, 1058-1068.
- 9 **BERTRAND S., BERGER R., PHILIP T., DORE J.F., BRUNAT-MENTIGNY M., LENOIR G.**
A new case of 8/22 translocation in a patient with E.B.V. negative Burkitt lymphoma (Emphasis on the role of 8q² break-point in B.L.)
Int. J. Cancer soumis **1980**.
- 10 **BOLHUIS R.L.H. & NOOYEN A.J.M.**
Receptors for IgM and IgM antigen complexes on human T lymphocytes reacting with specific anti-human T cell antiserum.
Immunology **1977**, 33, 679-682.

- 11 **BOLLUM F.J.**
Terminal deoxynucleotidyl transferase as a hematopoietic cell markers
Blood **1979**, 6, 1203-1215.
- 12 **BRILL N.E., BAEHR F., ROSENTHAL N.**
Generalized giant lymph. follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen
A hitherto undescribed type. *J.A M.A.* **1925**, 84 668-671
- 13 **BROWN G., GREAVES M.F., LISTER T.A., RAPSON N.,
and PAPAMICHAEL M.**
Expression of human T and B lymphocyte cell-surface markers on
leukaemic cells.
Lancet **1974**, 2, 753-755.
- 14 **BRUNNING R.D., MC KENNA R.W., BLOMMFIELD C.D.,
COCCIA P. & GAJL-PECZALSKA K.J.**
Bone marrow involvement in Burkitt's lymphoma
Cancer **1977**, 40, 1771-1774.
- 15 **BRYON P.A., GENTILHOMME O., FIERE D.**
Classification histologique des lymphomes malins non hodgkiniens.
Nouv. Presse Med. **1976**, 5, 514-515.
- 16 **BRYON P.A., BERGER F., FELMAN P., FIERE D.,
GENTILHOMME O.**
An histomorphometric approach to standardization of the classification
of non-Hodgkin's lymphomas.
Medical oncology Springer International **1978**, 4-5
- 17 **BRYON P.A.**
Lymphomes malins non hodgkiniens.
Classification de Lyon. Révision (non publiée) **1979**.
- 18 **BYRNE G.E.**
Rappaport classification of non-Hodgkin's lymphoma. Histologic
features and clinical significance.
Cancer Treat. Rep. **1977**, 61, 935-944.
- 19 **CATOVSKY D., GALETTO J., OKOS A., MILIANI E. and
GALTON D.A.G.**
Cytochemical profile of B and T leukaemic lymphocytes with special
reference to acute lymphoblastic leukaemia.
J. Clin. Pathol. **1974**, 27, 767-771.
- 20 **CATOWSKY D., CHERCHI M., OKOS A., HEDGE V. and
GALTON D.A.G.**
Mouse red cells rosettes in B lymphoproliferative disorders.
Brit. J. Haemat **1976**, 33, 173-176.

- 21 **CHIN A.H., SAIKI J.H., TRUJILLO J.M. and WILLIAMS R.C., Jr.**
Peripheral blood T and B lymphocytes in patients with lymphoma and acute leukemia.
Clin. Immunol. Immunopathol. **1973**, 1, 499-510.
- 22 **CLINE M.J., BILLING R.**
Antigens expressed by human B lymphocytes and myeloid stem cells.
J. exp. Med. **1977**, 146, 1143-1147.
- 23 **COCCIA P.F., KERSEY J.H., CORTE J., CHARTRAN D.S., GAJL-PECZALSKA K., KRIVIT W. and NESBIT M.E.**
Lymphoblasts with receptors for both erythrocytes and complement in childhood poorly differentiated lymphocytic lymphoma (dPDLL).
Blood **1975**, 46, 1036-1042.
- 24 **COIFFIER B.**
Les progéniteurs granuleux. Leur place dans l'hématopoïèse. Intérêt de leur étude in vitro en pathologie.
Lyon Médical (préprint) **1980**.
- 25 **COIFFIER B.**
Les cellules souches hématopoïétiques.
Conférence au groupe lyonnais des autogreffes de moëlle. Notes personnelles **1979**.
- 26 **COLLINS R.D., SMITH J.L., CLEIN G.P. and BARKER C.R.**
Absence of B and T cell markers on acute lymphoblastic leukaemic cells and persistence of the T cell marker on mitogen-transformed T-lymphocytes.
Br. J. Haematol **1974**, 26, 615-625.
- 27 **CORREA P., O'CONNOR G.T., BERARD C.W., AXTELL L.M., MYERS M.H.**
International comparability and reproductibility in histologic subclassification of Hodgkin's disease.
J.Natl. Cancer Inst. **1973**, 50, 1429-1435.
- 28 **DAO C.**
Lympho-adénopathie angio-immunoblastique.
Revue de Médecine **1979**, 31, 1631-1635.
- 29 **DAVEY F.R. and GOTTLIEB A.J.**
Lymphocyte surface markers in acute lymphocytic leukemia.
Am. J. Clin. Pathol. **1974**, 62, 818-822.
- 30 **DICKE K.A., MC CREDIE K.B., SPITZER G., ZANDER A., PETERS L., VERMA D.S., STEWART D., KEATING M. & STEVENS E.E.**
Autologous bone marrow transplantation in patients with adult acute leukemia in relapse.
Transplantation **1978**, 26, 169-173.

- 31 **DORE J.F.**
Différenciation B et T : applications à l'étude des marqueurs des leucémies.
Conférence Lyon. Notes personnelles **1978**.
- 32 **DORFMAN R.F.**
Classification of non-Hodgkin's lymphomas
Lancet **1974**, ii, 961-964.
- 33 **DRESCHFELD J.**
Ein Beitrag zur Lehre von den Lymphosarkomen
Dtsch. Med. Wochensche **1891**, 17, 1175-1177.
- 34 **FERRARINI M., MORETTA L., ABRILE R. and DURANTE M.S.**
Receptors for IgG molecules on human lymphocytes forming spontaneous
rosettes with sheep red cells.
Europ. J. Immunol. **1975**, 5, 70-73
- 35 **FERRARINI M., TONDA G.P., RISSO A. and VIALE G.**
Lymphocyte membrane receptors in human lymphoid leukemias.
Eur. J. Immunol **1975**, 5, 89-93.
- 36 **FLANDRIN G., BROUET J.C., DANIEL M.T. and PREUD'HOMME J.L.**
Acute leukemia with Burkitt's tumor cells. A study of six cases with
special reference to lymphocyte surface markers.
Blood **1975**, 45, 183-188.
- 37 **FLANDRIN G.**
Anatomie pathologique des lymphomes de Burkitt.
Journées d'hématologie de l'Hôpital Saint-Louis.
(Communication orale) **1979**.
- 38 **FLANDRIN G., BENETT J.M., CATOVSKY D., DANIEL M.T.,
DALTON D., GRALNICK H., ONSULTAN C.**
Proposals for the F.A.B. classification of A.L.L.
Br. J. Haematol **1976**, 33, 451-460.
- 39 **FLEURY M.**
Lymphome malin non-Hodgkinien de l'œsophage chez l'enfant.
Thèse dactylographiée, 56 p, Lyon n°346, **1978**.
- 40 **FRIZZERA G., MURPHY S.B.,**
Follicular lymphoma in childhood. A rare clinical pathological entity.
Cancer **1979**, 44, 2218-2235.
- 41 **FOX H.**
Remarks on the presentation of microscopical preparations made from
some of the original tissue described by Thomas Hodgkin.
Ann. Med. Hist. **1932**, 8, 370-374.

- 42 **GATHINGS W.E., LAWTON A.R. and COOPER M.D.**
Immunofluorescent studies of the development of pre-B-cells,
B-lymphocytes and immunoglobulin isotype diversity in humans.
Europ. J. Immunol. **1977**, 7, 804-805.
- 43 **GAJL-PECZALSKA K.J., BLOOMFIELD C.D., COCCIA P.F.,
SOSIN H., BRUNNING R.D. and KERSEY J.H.**
B and T cell lymphomas. Analysis of blood and lymph nodes in 87 patients.
Am. J. Med. **1975**, 59, 674-685.
- 44 **GERARD-MARCHANT R., HAMLIN I., LENNERT K., RILKE F.,
STANFELD A.G., VAN UNNIK J.A.**
Classification of non-Hodgkin malignant lymphoma.
Lancet **1974**, 1, 406-411.
- 45 **GERARD-MARCHANT R.**
Données récentes sur l'histogenèse, la nomenclature et la classification
des lymphomes malins non-Hodgkiniens.
Rev. Med. Toulouse **1976**, 12, 681-692.
- 46 **GERARD-MARCHANT R.**
Conceptions nosologiques actuelles des lymphomes malins non-Hodgkiniens.
Annales d'Anatomie Pathologique **1974**, 192, 149-162.
- 47 **GERARD-MARCHANT R.**
Étude rétrospective de 289 cas de lymphomes malins de l'enfant.
Communication personnelle, **1979**.
- 48 **GLATSTEIN E., KIM H., DONALDSON S.**
Non-Hodgkin lymphoma in children. Results of treatment
Cancer **1974**, 34, 204-211.
- 49 **GOUT-LEMERLE M., RODARY C.H., SARRAZIN D.**
Le traitement des lymphomes malins non-Hodgkiniens de l'enfant.
Arch. Franç. Péd. **1976**, 33, 537-553.
- 50 **GREAVES M.F., JANOSSY G., ROBERTS M. & 5 others**
Membrane phenotyping, diagnosis, monitoring and classification of acute
«lymphoid» leukaemias.
Haematol. Bluttransfus. **1977**, 20, 61-64.
- 51 **GREAVES M.F., WILLIAMS R.C. & SEYMOUR G.J.**
Assays for human lymphocyte sub-populations.
Current Research in Rheumatoid Arthritis and Allied Diseases.
Eds. D.C. Dumonde & R.M. Maini. London : Medical & Technical
Press. **1978**.

- 52 GREENWOOD M.F., COLEMAN M.S., HUTTON J.J., LAMPKIN B., KRILL C., BOLLUM F.J. and HOLLAND J.
Terminal nucleotidyl transferase distribution in neoplastic and hematopoietic cells
J. Clin. Invest. **1977**, 59, 889-894.
- 53 GSTALDER BRANBILLA E.
Les lymphomes malins non-Hodgkiniens : étude critique de 136 observations
Dédutions prospectives.
Thèse Grenoble (270 pages dactylographiées), **1976**.
- 54 HABESHAU J., STUART A.
Cell receptor studies on seven case of diffuse histiocytic malignant lymphoma (reticulum cell sarcoma).
J. Clin. Pathol. **1975**, 28, 289-306.
- 55 HABESHAU J., CATLEY P., STANSFELD A., BREARLEY R.
Surface of phenotyping histology and the nature of non-Hodgkin lymphoma in 157 patients.
Br. J. Cancer **1979**, 40, 11-34.
- 56 HAEGERT D.G., STUART J. and SMITH J.L.
Acute lymphoblastic leukemia : a heterogenous disease.
Br. Med. J. **1975**, 1, 312-315
- 57 HANN H.L., LONDON W.T. & EVANS A.E.
Lymphoblasts with T cell markers in 5 girls with acute lymphocytic leukaemia.
Cancer **1977**, 39, 2001-2004.
- 58 HARTMANN O., PARMENTIER C., LEMERLE J., GOUT M., SCHWEISGUTH O.
Sequential study of the bone marrow granulocytic progenitor cells (CFC) in children treated by chemotherapy for non-Hodgkin's malignant lymphomas
Nouv. Rev. Franç. Haematol **1979**, 21, 239-250
- 59 HARTMANN O.
Résultats du bilan d'extension dans 82 cas non traités de lymphomes malins non-Hodgkiniens de l'enfant.
Thèse Paris (71 pages dactylographiées), **1975**.
- 60 HODGKIN T.
On some morbid appearances of the absorbant glands and spleen.
Trans. Méd. Chir. Soc. Lond. **1832**, 17, 68-114.
- 61 HOERNI B., SIMON G., EGHBALI H., DURAND M., DE MASCAREL A., TRUJANI M.
Lymphomes malins non-Hodgkiniens. Confrontations entre les classifications de Kiel et de Grenoble et corrélations anatomo-clinique.
Gaz-Med. de France **1979**, 33, 3819-3830.

- 62 **HOFFBRAND A.V., GANESHAGERE K., JANOSSY G., GREAVES M.F., CATOVSKY D. & WOODRUFF R.K.**
Terminal deoxynucleotidyl transferase levels and membrane phenotypes in diagnosis of acute leukaemia.
Lancet **1977**, ii, 520-521.
- 63 **HOUGH D.W., EADY R.P., HAMBLIN T.J., STEVENSON F.A. and STEVENSON G.T.**
Anti-idiotypic sera raised against surface immunoglobulin of human neoplastic lymphocytes.
J. Exp. Med. **1976**, 144, 960-963.
- 64 **HUTTER J.J., FAVARA J., NELSON M., HOLTON C.**
Non-Hodgkin's lymphoma in children.
Cancer **1975**, 36, 2132-2137.
- 65 **HUTTEROHT T., LITWIN S., CLEVE H.**
Cultured lymphoid cell lines from normal subjects membrane associated immunoglobulins studied by the mixed antiglobulin reaction.
Cell Immunol. **1972**, 5, 446-450.
- 66 **ISAACSON P., WRIGHT D.H., JUDD M.A., MEPHAM B.L.**
Primary gastro-intestinal lymphomas. A classification of 66 cases.
Cancer **1979**, 43, 1805-1819.
- 67 **JAFFE E.S., SHEVACH E.M., SUSSMAN E.H., FRAND M., GREEN I. and BERARD C.W.**
Membrane receptor sites for the identification of lymphoreticular cells in benign and malignant conditions.
Brit. J. Cancer **1975**, 31 (Suppl. II), 107-112.
- 68 **JAFFE E.S., BRAYLAN R.C., FRAND M.M., GREEN I. and BERARD C.W.**
Heterogeneity of immunologic markers and surface morphology in childhood lymphoblastic lymphoma.
Blood **1976**, 48, 213-215.
- 69 **JAFFE E.S., BRAYLAN R.C., NANBA K., FRANK M.M. & BERARD C.W.**
Functional markers : a new perspective on malignant lymphomas.
Cancer Treat. Rep. **1977**, 61, 953-955.
- 70 **JANOSSY G., GOLDSTONE A.H., CAPELLARO D. & 4 others**
Differentiation linked expression of p 28 33 (Ia-like) structures on human leukaemic cells.
Br. J. Haematol **1977**, 37, 391-394.
- 71 **JONES S., FUKS Z., BULL M., IZADIN M., DORFMANN R., KAPLAN H., ROSENBERG S., KIM H.**
Non-Hodgkin's lymphoma clinico-pathologic correlation in 405 cases.
Cancer **1973**, 31, 806-823.

- 72 **KADIN M., GLATSTEIN E., DORFMANN R.**
Clinico-pathologic studies of 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease.
Cancer **1971**, 27, 1277-1294.
- 73 **KELLER A., KAPLAN H., LUKES R., RAPPAPORT H.**
Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease.
Cancer **1968**, 22, 487-499.
- 74 **KERSEY J.H., NESBIT M.E.**
Lympho-reticular malignancies in childhood.
Comprehensive Immunology Vol. 4, 533-543, (the Immunopathology of lympho-reticular neoplasms), RA - GOOD et SB DACY Éditors.
Plenum. Medical, **1978**.
- 75 **KERSEY J.H., NESBIT M.E., LUCKASEN J.R., HALLGREN H.M., SABAD A., YUNIS E.J. and GAJL-PECZALSKA K.J.**
Acute lymphoblastic and lymphoma cells with thymus-derived (t) markers.
Mayo. Clin. Proc. **1974**, 49, 584-587.
- 76 **KUNDRAT H.**
Veber Lymphosarkomatosis.
Wein Klin. Wochensche **1893**, 6, 211-239.
- 77 **LANDBERG T., GARWICZ S., AKERMAN M.**
A clinico-pathological study of non-Hodgkin lymphomas in childhood.
Brit. J. Cancer **1975**, 31, 232-337.
- 78 **LEMERLE M., GÉRARD MARCHANT R., SANCHO H., SCHWEISGUTH O.**
Natural history of non-Hodgkin's malignant lymphoma in children.
A retrospective study of 190 cases.
Brit. J. Cancer **1975**, 31 (Supp. II), 324-331.
- 79 **LENNERT K.**
Ancillary approaches to the cellular identification and classification of non-Hodgkin's lymphomas.
Workshop on non-Hodgkin lymphomas, Chicago, **1973**.
- 80 **LENNERT K., STEIN H., KAISERLING E.**
Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphoma.
Brit. J. Cancer **1975**, 31 (2), 29-34.
- 81 **LENNERT K., MOHRI N., STEIN H., KAISERLING E., MULLER HERMELINK H.K.**
Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease.
Histology, cytology, ultrastructure, Immunology in Handbuch des speziellen pathologischen. Anatomie und histologie Lubarsh O. et call Éd.
Springer New-York, **1978**.

- 82 **LENOIR G., PHILIP T., BORNKAMM G.W., GILLET P., BRYON P.A., BOUVIER R., DODAT H., DORE J.F., BRUNAT MENTIGNY M., HERMIER M.**
Lymphome de Burkitt associé au virus Epstein-Barr chez un enfant français.
Nouv. Presse Med. 1979, 8, 4031-4034.
- 83 **LENOIR G., PHILIP T.**
Lymphome de Burkitt et virus Epstein-Barr.
Nouv. Presse Med. 1979, 49, 4017-4018.
- 84 **LEVY R., KAPLAN H.S.**
Histopathology and cytology of the human malignant lymphomas : Malignant lymphomas.
U.I.C.C. technical report series, 1978, Vol. 37, 23-48.
- 85 **LONG J.C., MAC CAFFREY R.P., AISENBERG A.C., MARKS S.M., KUNG P.C.**
Terminal deoxynucleotidyl transferase positive lymphoblastic lymphoma.
A study of 15 cases.
Cancer 1979, 44, 2127-2139.
- 86 **LUKES R.J., COLLINS R.D.,**
Immunologic characterization of human malignant lymphomas.
Cancer 1974, 35, 1488-149 .
- 87 **LUKES R.J., TAYLOR C.R., CHIR B., PARKER J.W., LINCOLN T.L., PATTENGAL P.K. and TINDLE B.H.**
A morphologic and immunologic surface marker study of 299 cases of non-Hodgkin's lymphomas and related leukemias.
Amer. J. Path. 1976, 90, 461-472
- 88 **LUKES R.J., PARKER J.W.**
The pathology of lympho-reticular neoplasms.
Comprehensive immunology, Vol. 4, R. Good et S. Dacy.
Éd. Plenum Medical, New-York, 1978, 239-279.
- 89 **MANN R.B., JAFFE E.S., BRAYLAN R.C., EGGLESTON J.C., RANSOM L., KAISER H. and BERARD C.W.**
Immunologic and morphologic studies of T cell lymphoma.
Am. J. Med. 1975, 58, 307-313.
- 90 **MANN R.B., JAFFE E.S., BERARD C.W.**
Malignant lymphomas. A conceptual understanding of morphologic diversity.
American Journal Path. 1979, 1, 106-175.
- 91 **MATHE G., BÉLPOUME D., DANTCHEV D., KHALIL A.M., AFIFI A.M., TALEB N., POUILLART P., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., HAYAT M., DE VASSAL F., JASMIN C., MISSET J.L., MUSSET M.**
Immunoblastic lymphosarcoma. A cytological and clinical entity ?
Biomédecine 1975, 22, 473-479.

- 92 **MATHE G.**
Intégration des données modernes dans la classification des lymphosarcomes de l'O.M.S. Sa valeur pronostic et adaptation de la thérapeutique au pronostic.
Vie Médicale **1978**, 2, 1527-1540.
- 93 **MATHE G.**
Chemotherapist's need for uniform and rational nomenclature and classification of common lymphosarcomas and reticulosarcoma.
Cancer chemother. pharmacol. **1978**, 1, 183-186.
- 94 **MC CONNELL I. & HURD C.M.**
Lymphocyte receptors. II-Receptors for rabbit IgM on human T lymphocytes.
Immunology **1976**, 30, 835-843
- 95 **MICHEAU C., BERNARD A., PUJADE E., BELPOMME D., CARLU C., CLAUSSE B.**
Lymphomes malins non-Hodgkiniens : fiabilité du «typage» par les marqueurs cyto-enzymatiques.
Nouv. Presse Med. **1980**, 9, 167-170.
- 96 **MORETTA L., MINGARI M., MORETTA A., LYDYARD P.**
Receptors for IgM are expressed on acute lymphoblastic leukaemic cells having T cell characteristics.
Clin. Immunol. Immunopathol **1977**, 7, 405-411.
- 97 **MURPHY S.B., FRIZZERA G., EVANS A.E.**
A study of childhood non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer **1975**, 36, 2121-2131.
- 98 **MURPHY S., MELVIN S.L., MAUER A.M.**
Correlation of tumor cell kinetics studies with surface marker results in childhood non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer Research **1979**, 39, 1534-1538.
- 99 **NATHWANI B., KIM H., RAPPAPORT H.**
Malignant lymphoma lymphoblastic.
Cancer **1976**, 38, 964-983.
- 100 **NATHWANI B., KIM H., RAPPAPORT H., SOLOMON J., FOX M.**
Non-Hodgkin's lymphomas. A clinico pathologic study comparing two classifications.
Cancer **1978**, 41, 303-325.
- 101 **NATHWANI B.**
A critical analysis of the classifications of non-Hodgkin's lymphomas.
Cancer **1979**, 44, 347-384.

- 102 **PESANDO J.M., RITZ J., LAZARUS H., COSTELLO S., SALLAN S., SCHLOSSMAN S.F.**
Leukemia associated antigens in A.L.L.
Blood **1979**, 6, 1240-1248.
- 103 **PILCHER W.J. & KNAPP W.**
Binding of IgM coated erythrocyts to chronic lymphocytic leukaemia (CLL) cells.
Scand. J. Immunol. **1977**, 6, 736-742
- 104 **PINKEL D., JOHNSON W., AUR R.J.**
Non-Hodgkin's lymphoma in children.
Br. J. Cancer **1975**, 31 (Supp. II), 298-324.
- 105 **PHILIP T., FRAISSE J., GUIBAUD P., LAURAS B., PHILIP I., GODET J., ROBERT J.M.**
État actuel de la carte chromosomique (1e partie).
J. Genet. hum. 27, **1979**, 1, 3-19.
- 106 **PHILIP T., FRAISSE J., PHILIP I., GODET J., LAURAS B., GUIBAUD P., ROBERT J.M.**
État actuel de la carte chromosomique (2e partie).
J. Genet. hum. 27, **1979**, 2, 81-108.
- 107 **PHILIP T., LENOIR G., HERMIER M., BRYON P.A., GÉRARD MARCHANT R., BRUNAT MENTIGNY M.**
Lymphome de Burkitt associé à l'E.B.V. Deux premières observations françaises.
Société Française de Pédiatrie, Saint-Étienne, (communication orale), **1979**.
- 108 **PREUD'HOMME J.L., and LABAUME S.**
Detection of surface immunoglobulins on human cells by direct immunofluorescence.
In *Vitro Methods in Cell-Mediated and Tumor Immunity*, (B.R. Bloom and J.R. David, eds.), Academic Press, New-York, **1976**, pp. 155-169.
- 109 **RAPPAPORT H.**
Non-Hodgkin's lymphoma. Round table discussion of histopathologic classifications.
Cancer treat. Rep. **1977**, 61, 1037-1042.
- 110 **RAPPAPORT H., WINTER W.J., HICHS E.B.**
Follicular lymphoma. A reevaluation of its position in the shema of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases.
Cancer **1956**, 9, 792-798.

- 111 **RAPPAPORT H.**
Tumors of the hematopoietic system.
Armed forces Institute of Pathology edit Washington **1966**.
- 112 **RAVINDRANATH Y., KAPLAN J. and ZUELZER W.W.**
Significance of mediastinal mass in acute lymphoblastic leukemia.
Pediatrics **1975**, 55, 889-893.
- 113 **ROBERT M., GREAVES M., JANOSSY G., SUTHERLAND R., PAIN C.**
Acute lymphoblastic leukemia associated antigen. Expression in different
haematopoietic malignancies.
Leukaemia Res. **1978**, 2, 105-115.
- 114 **ROULET F.**
Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms des Lymphknoten
und anderer lymphoiden.
Organe Virchows Arch. Pathol. **1930**, 286, 702-732.
- 115 **SALMON S., SELIGMANN M.**
B cell neoplasia in man.
Lancet **1974**, ii, 1230-1233.
- 116 **SCHWEISGUTH O.**
Tumeurs solides de l'enfant.
Flammarion Médecine Sciences Paris, 71-90 **1979**
- 117 **SEN L. and BORELLA L.**
Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute
leukemia.
N. Engl. J. Med. **1975**, 292, 828-832.
- 118 **SELIGMANN M.**
B and T cell markers in lymphoid proliferations.
N. Engl. J. Med. **1974**, 290, 753-755.
- 119 **SILVERSTONE A.E., CANTOR H., GOLDSTEIN G. and BALTIMORE D.**
Terminal nucleotidyl transferase is found in prothymocytes.
J. Exp. Med. **1976**, 144, 543-547
- 120 **SMITH R.G., GALOSY S.J.**
Identification of lymphoblastic lymphoma cells using a dual assay
for T cell differentiation markers.
Cancer **1979**, 44, 2059-2064.
- 121 **SOUILLET G., PHILIPPE N., MANEL A.M., GERMAIN D.**
Traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique de l'enfant.
Pédiatrie **1979**, 5, 485-502.

- 122 **STEIN H., PETERSEN N., GAEDICKE G., LENNERT K. and LANDBECK G.**
Lymphoblastic lymphoma of convoluted or acid phosphatase type-A tumor of T-precursor cells.
Int. J. Cancer **1976**, 17, 292-296.
- 123 **STEIN H., SIEMSEN U. & LENNERT K.**
Complement receptor subtypes C3b and C3d in lymphatic tissue and follicular lymphomas.
Br. J. Cancer **1978**, 37, 520-524
- 124 **STEVENSON G.T. and STEVENSON F.K.**
Antibody to a molecularly-defined antigen confined to a tumor cell surface.
Nature **1975**, 254, 714-720
- 125 **STRAUCHEN J.A., YOUNG R.C., DEVITA V.T., ANDERSON T., FANTONE J.C., BERARD C.W.**
Clinical relevance of the histopathological sub-classification of diffuse histiocytic lymphoma.
N. Engl. J. Med. **1978**, 299, 1382-1387.
- 126 **SUCHI T., TAJIMA K., NAMBA K., WAKASA H., MIKATA A., KIKUCHI M., MORI S., WATANABE S., MUHRI N., SHANUTU M., HARIGAYA K., ITAGAKI T., MATSUDA M., KIRINO Y., TAKAGI K., FUKUNAGA S.**
Some problems of the histopathological diagnosis of non-Hodgkin's malignant lymphoma.
Acta. Path. Jap. **1979**, 29, 755-776.
- 127 **SYMMERS D.**
Follicular lymphadenopathy with splenomegaly : a newly recognized disease of the lymphatic system.
Arch. Pathol. **1927**, 3, 816-820.
- 128 **TOBEN H.R. & SMITH R.G.**
T lymphocytes bearing complement receptors in a patient with chronic lymphocytic leukaemia.
Clin. Exp. Immunol. **1977**, 27, 292.
- 129 **TOURAINÉ J.L., HADDEN J.W., GOOD R.A.**
Sequential stages of human T lymphocyte differentiation.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **1977**, 8, 3414-3418.
- 130 **TOURAINÉ J.L.**
A model of sequential differentiation and ontogeny of T lymphocytes in man.
Human lymphocyte differentiation its application to cancer.
I.N.S.E.R.N. Symposium n°8. B. Serrou and C. Rosenfeld edit.
Biomedical Press. Elsevier. North Holland, **1978**.

- 131 **TOURAINÉ J.L.**
Human T lymphocyte differentiation in immunodeficiency diseases and after reconstitution by bone marrow or fetal thymus transplantation. *Clinical Immunology and Immunopathology* **1979**, 12, 228-237.
- 132 **TSUKIMOTO I., WONG K.Y. and LAMPKIN B.C.**
Surface markers and prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **1976**, 294, 245-248.
- 133 **VOGLER L., CRIST W., BOCKMAN D., PEARL E., LAWTON A., COOPER W.**
Pre-B-cell leukaemia. A new phenotype of childhood lymphoblastic leukaemia. *N. Engl. J. Med.* **1978**, 298, 872-880.
- 134 **WERNET P. & WILMS L.**
Human Ia allo-antigens as cell differentiation markers of normal and pathological leucocyte surfaces. *Scand. J. Immunol.* **1977**, 6, 563-571
- 135 **WHO**
Memoranda : histopathological definition of Burkitt's tumor. *Bull. WHO* **1969**, 40, 601-607.
- 136 **WHO I.A.R.C.**
Workshop on human B and T cells. Identification, enumeration and isolation of B and T lymphocytes from human peripheral blood. *Scand. J. Immunol.* **1974**, 3, 521-532.
- 137 **WILLIAMS A.H., TAYLOR C.R., BCHIR M.B., HIGGINS G.R., QUINN J.J., SCHNEIDER B.K., SWANSON V., PARKER J.W., PATTENGALÉ P.K., CHADUR S.B., POWARS D., LINCOLN T.L., TINDLE B.H., LUKES R.J.**
Childhood lymphoma. Leukemia. Correlation of morphology and immunological studies. *Cancer* **1978**, 42, 171-181.
- 138 **WINCHESTER R.J., WERNET S.P.F.P., KUNKEL H.G., DUPONT B., and JERSILD C.**
Recognition by pregnancy serums of non-HL-A allo-antigens selectively expressed on B lymphocytes. *J. Exp. Med.* **1975**, 141, 924-929.
- 139 **WIRCHOW R.**
Die krankhaften geschwulste Hirschweld edit Berlin, **1863**.

140 WOLLNER N.

Non-Hodgkin's lymphoma in children. Historical review, Patterns of disease and future trends.

Lymphoreticular malignancies in childhood comprehensive immunology Vol. 4 (the immunopathology of lympho-reticular neoplasms).

R.A. Good et S.B. Dacy Editors, Plenum Medical **1978**, 609-640.

141 WOLLNER N., EXELBY P.R., LIEBERMAN P.H.

Non-Hodgkin's lymphoma in children. A progress report on the original patients treated with the LSA₂ L₂ protocol.

Cancer **1979**, 44, 1990-1999.

CHAPITRE II

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DE 110 DOSSIERS DE LMNH DE L'ENFANT

Matériel et méthodes

Résultats

Commentaires

 Répartition selon l'âge et le sexe

 Localisations initiales

 Valeur pronostique des localisations initiales

 Bilan d'extension

 Résultats de la thérapeutique

 Questions posées par l'analyse de cette série

Propositions pratiques

La seconde partie de ce travail est l'analyse de l'histoire naturelle des lymphomes malins de l'enfant observés localement, avec quelques commentaires axés essentiellement sur les implications pratiques.

MATERIEL ET METHODE

1) Les malades :

- sur une période de 15 ans, nous avons regroupé 146 dossiers provenant des services de Pédiatrie de Lyon et de Saint-Etienne :
 - 75 dossiers du Centre Léon Bérard (CLB)
 - 19 dossiers de la Clinique Médicale A du Pr. JEUNE
 - 18 dossiers de la Clinique Médicale B du Pr. MONNET
 - 12 dossiers du service du Pr. LARBRE
 - 11 dossiers du service du Pr. FRANÇOIS
 - 6 dossiers du service du Pr. GILLY
 - 5 dossiers du service du Pr. FREYCON
- La limite d'âge fixée est de 16 ans révolus.

Dans un premier temps, nous avons éliminé 31 dossiers :

- 15 dossiers (tous du CLB) parce qu'il n'y avait pas (ou que l'on n'a pas retrouvé) de myélogramme interprétable (sang médullaire = exclu), avant le début de la thérapeutique (chirurgie non incluse dans cette définition de la thérapeutique).
- 4 dossiers (CLB 489, GILLY 14 830 et 4 887, MONNET 18 549) parce que le début de la maladie est purement osseux.
- 4 dossiers (JEUNE 14 398, MONNET 14 028, LARBRE 5 293, FREYCON 655) parce qu'il nous semble qu'en l'absence d'histologie, il est impossible d'affirmer le diagnostic. Ces dossiers correspondent à des tableaux cliniques qualifiés habituellement de «leucémie».
- 1 dossier (MONNET 19 898) pour deux raisons : la preuve histologique du lymphome n'est pas formelle et il s'agit d'une ataxie télangiectasie, ce qui pose le problème très particulier de la relation entre déficit immunitaire et cancer. Ce problème nous a paru trop complexe pour être inclus dans ce travail.
- 5 dossiers (CLB 3 091, 1 080 et 3 107, GILLY 5 867 et MONNET 5 582) parce que les renseignements sont trop faibles pour que ces dossiers puissent être exploités ou parce que le malade a été perdu de vue.

— 1 dossier (JEUNE 21 696) car le diagnostic porté finalement est celui d'histiocytose maligne. Il n'a pas été possible de revoir la lame pour ce travail.

— 1 dossier (LARBRE 14 362) pour deux raisons : il s'agit d'une enfant de 15 ans, porteuse d'un syndrome polymalformatif (scoliose, petite taille, débilité mentale), dont le diagnostic précis n'est pas fait d'une part, et d'autre part, morte après 1 an et 1 mois d'évolution, en milieu psychiatrique sans que la cause de la mort puisse être déterminée avec précision, (pas d'autopsie).

Avant d'éliminer les 31 dossiers définis ci-dessus (et qui ont été dépouillés en entier aussi complètement que les autres), il nous a paru intéressant de faire à leur sujet quelques remarques :

1) 4 de ces malades sont vivants avec un recul de 7 ans, 7 ans, 15 ans et 16 ans, mais avec un dossier incomplet.

— un de ces malades est azoospermique après un traitement comportant cobalthérapie puis chimiothérapie (Endoxan, Oncovin), sur un lymphome stade III.

— un autre, vivant à 7 ans, a subi une exérèse complète d'une tumeur du grêle et il est précisé que les ganglions mésentériques étaient normaux.

2) 2 de ces malades ont fait une rechute neurologique après 2 mois d'évolution, alors qu'ils n'avaient pas encore eu de prophylaxie N M, (1 rechute méningée et 1 rechute intra-cranienne). Les 2 fois, cette modalité de rechute est isolée. Les 2 malades sont décédés.

3) 25 autres sont morts, ce qui porte à 27 soit 87 % des malades, le nombre des décès. Nous persistons dans l'idée que nos critères d'exclusion sont justifiés, mais il nous paraît important de souligner ce pourcentage élevé de décès qui a pour conséquence d'améliorer sensiblement les courbes de survie dont il sera tiré argument plus tard. Il faut cependant nuancer cette remarque, car la moitié des dossiers éliminés datent d'avant 1970 (contre 16,5 % de la série finale), alors que seulement 16,1 % des malades éliminés ont été traités après 1974.

Au total, il nous restait entre le 26/10/64 et le 15/8/79 115 dossiers interprétables pour lesquels le diagnostic de lymphome semblait certain. Nous avons résumé sous la forme d'un tableau ces observations. Il est reproduit ci-après, sur plusieurs pages. 4 remarques sont à faire :

- certains dossiers sont répertoriés dans plusieurs services (par exemple au CLB parce que les malades y viennent pour la radiothérapie ou dans d'autres services qui ont reçu initialement le malade) Cette thèse se voulant un travail de chimiothérapeute, c'est le service qui a eu en charge le traitement chimiothérapique du malade qui est indiqué sur le tableau.
- sur ce tableau, le terme de « Rémission complète » est employé pour traduire la disparition complète des signes cliniques biologiques et radiologiques de la maladie depuis au moins 15 jours. Le terme « Rechute » traduit la réapparition de la maladie en un site non irradié après la rémission complète, alors que le terme de « récédive » s'applique à la réapparition locale de la maladie.
- lorsqu'il y a plusieurs signes de début, c'est celui qui est encadré sur le tableau qui est utilisé pour classer le malade dans un groupe précis.
- enfin lorsque le diagnostic anatomique est suivi de la lettre D, il indique les désaccords persistants (4) entre nos deux experts.

L'étude anatomique ayant éliminé 5 dossiers, ceci explique que la série finale ne comporte plus que 110 malades :

- 51 lymphomes de BURKITT (observ. 1 à 51)
- 14 lymphomes lymphoblastiques (dont 9 avec noyaux convolutés) (observ. 52 à 65)
- 13 lymphomes inclassables (observ. 66 à 78)
- 4 lymphomes immunoblastiques (observ. 79 à 82)
- 18 lymphomes dont le diagnostic est purement cytologique (observ. 87 à 104)
- 10 lymphomes dont le diagnostic histologique n'a pas été revu (observ. 105 à 114).
- Les observations : 83, 84, 85, 86 et 115 correspondent aux diagnostics réfutés par l'étude anatomique (voir p.72)

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
SAUN... M 15 ans CLB 1 1964	Ganglion cervical + amygdale + Ad. médiast. (3 semaines)	BURKITT Stade III	Radiothérapie	—	+	3 mois amygdale récidive	DCD 4 mois envahissement médullaire
NAUL... M 3 ans CLB 2 1965	T. fronto-tem- porale gauche (6 semaines)	BURKITT Stade IV	Radiothérapie + CP + MTX	—	+	6e mois médullaire récidive	DCD 1 an 8 m généralisation avec diffusion osseuse
MIGN... M 7 ans CLB 3 1966	T. abdominale (3 mois)	BURKITT Stade III (gg atteints)	Radiothérapie + CP seul pendant 2 ans	—	+		Vivant 13 ans
HEIN... M 4 ans CLB 4 1968	T. abdominale (2 mois 1/2)	BURKITT Stade III (gg envahis)	Radiothérapie puis Endoxan	—	+	2 mois (abdomen) récidive	DCD 4 mois envahissement pulmonaire
MICA... F 11 ans 6 m. CLB 5 1969	T. abdominale (pas de délai)	BURKITT (D)* Stade II (gg non envahis)	Radiothérapie + CP + VCR (2 ans de trait.)	—	+		Vivant 10 ans 6 mois
GLAT... M 14 ans CLB 6 1970	T. abdominale (3 semaines)	BURKITT Stade III	Cobalt + CP + VCR	—	+	4e mois nodule thoracique rechute	DCD 6e mois localisation méningée
ANDR... M 6 ans CLB 7 1970	T. abdominale (5 mois)	BURKITT Stade IV	Cobalt + CP + VCR	—	+	4e mois récidive neurolo- (+ + écho dévié)	DCD 8e mois rechute abdo- minale et médullaire
GE... M 2 ans 6 m. CLB 8 1970	T. sous cutanée (front) (5 mois)	BURKITT Stade I	Radiothérapie + VCR Natulan CP + MTX	—	+	16e mois (médullaire) rechute	31 m. rechute moelle + os 39 mois r. méningée DCD 4 ans

* (D) désaccord

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNMRC		Rechute Délai	État au 1/11/79
BENN... F 2 ans 7 m. Freycon 9 1971	T. abdominale (pas de délai)	BURKITT Stade II	CP + VCR + Radiothérapie 2 ans	—	+		Vivant à 8 ans 6 mois
BILL... M 9 ans 8 m. CLB 10 1972	T. abdominale (15 jours)	BURKITT (D)* Stade III	Radiothérapie CP + VCR X 4 entretien : CP + VCR + rubido.	—	+	7 mois (abdomi- nale) récidive	DCD 1 an 4 m. hémorragie digestive
CHAM... M 10 ans 10 m. Larbre 11 1972	Ad. cervicale droite (15 jours)	BURKITT Stade I	HODGKIN (Cobalt puis Natulan Velbe)	—	+	4e mois (costale et gg) rechute	DCD 7 mois dissémination
TOUR... F CLB 12 1973	T. abdominale (15 jours)	BURKITT Stade III	Radiothérapie + VCR Adria Endoxan 1 fois et VCR + CP après	—	+	5 mois (médiasti- nale) rechute	DCD 1 an dissémination
DELO... F 13 ans CLB 13 1974	T. pelvienne (ovaires) (3 semaines)	BURKITT Stade III	VCR + Adria CP (pas Copad)	—	+	5 mois (costale) rechute	DCD 6 mois
DERO... M 4 ans CLB 14 1975	T. abdominale (3 semaines)	BURKITT Stade III	VCR + CP Radiothérapie	—	—		DCD 2 mois 15 jours (dissémination)
BRUN... F 5 ans 8 m. Monnet 15 1975	T. abdominale + signes neuro (15 jours)	BURKITT (D)* Stade IV	VCR + CP	— (+ cure)	+	1 mois (méninge) rechute	DCD (dissémination)
BEGU... M 5 ans 3 m. Jeune 16 1975	T. abdominale (3 mois)	BURKITT EBV ⊗ Stade III	Copad	—	—		DCD à l'induc- tion (après cure n° 1) hémorra- gie méningée ?

* (D) Désaccord

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
LOPE... M 13 ans 6 m. Gilly 17 1976	T. sinus frontale G. (5 mois)	BURKITT Stade I	Radiothérapie + Copad	+	+	2 ans 8 m. (médullai- re ?)	Vivant 3 ans 4 mois 2e RC = 9 m.
FLOU... F 7 ans CLB 18 1976	T. cuisse droite S.C. +adénopathies inguino-crurales (3 mois)	BURKITT (D)* Stade III	Copad	-	+		Vivant 2 ans 11 mois
COMA... M 8 ans 9 m. Jeune 19 1976	T. abdominale (6 jours)	BURKITT Stade III	Copad	-	-		DCD pendant l'induction hyperkaliémie
BEAU... F 7 ans Monnet 20 1977	T. abdominale (ovaire) (48 heures)	BURKITT Stade III	Copad	- ⊕ (cure)	+	2 mois ménige 4 mois (compression médullaire) rechute	DCD 6 mois compression médullaire
DASI... M 7 ans Larbre 21 1977	T. abdominale (3 mois)	BURKITT Stade II (gg ?)	LSA ₂ L ₂ puis L ₂	+	+		Vivant à 2 ans
ROBI... M 6 ans 1 m. Monnet 22 1977	T. médiastinale + thyroïdienne (non précisé)	BURKITT Stade III	Copad	+	+		Vivant 2 ans 3 mois
BOUR... F 13 ans 8 m. Larbre 23 1976	Pleurésie + ADP + masse abdominale (1 mois)	BURKITT Stade III	Copad	+	-		DCD 1 an
BENO... M 12 ans 1/2 François 24 1978	T. abdominale (2 mois)	BURKITT Stade III EBV ⊕		-	-		DCD en post chirurgie

*(D) Désaccord

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
MOTT... M 11 ans 6 m. François 25 1978	T. abdominale + épidurale (45 jours)	BURKITT Stade IV	Copad puis LSA ₂ L ₂	+	+	6 mois (abdomi- nale) récidive	DCD 7 mois
GAMO... M 7 ans 4 m. CLB 26 1979	T. max. sup. + abd. (1 mois)	BURKITT Stade III	Copad	— + cura- tif	—	1 mois 17 j. (méninge) rechute	DCD 5 mois
PAYS... M 8 ans CLB 27 1979	T. max. inf. + abd. (1 mois 1/2)	BURKITT EBV ⊕ Stade III	Copad	+	+		Vivant 8 mois
JOUD... M 11 ans CLB 28 1979	T. abdominale (15 jours)	BURKITT Stade IV	Copad	—	—		DCD 4 mois
ZANE... M 16 ans CLB 29 1974	Amygdale (3 semaines)	BURKITT Stade II	Copad	—	+		Vivant 5 ans 4 mois
MEYR... M 9 ans CLB + François 30 1967	T. abdominale (pas de délai)	BURKITT Stade II	Radiothérapie puis Endoxan 50 mg, 3 fois/ semaine 2 ans	—	+		Vivant 12 ans
CHEB... M 5 ans CLB 31 1968	T. abdominale (5 jours)	BURKITT Stade III	350 rads puis refus des parents	—	—		DCD 1 mois 14 jours (non revu)
GRAN... M 10 ans CLB + François 32 1970	T. abdominale (1 mois)	BURKITT Stade III	Cobalt (3000R) + VCR et CP 1 fois/ sem.	—	+	8e mois (abdomina- le) récidive	DCD 10e mois ascite œdème cachexie mais reste intra abdominal

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
PERR... M 7 ans 8 m. CLB + François 33 1971	T. abdominale (3 mois)	BURKITT Stade III	Radiothérapie (3000 R) VCR + CP (6 fois) puis DNR (15 fois)	—	+	3e mois (abdomina- le) récursive	DCD 3 m. 26 j. extension locale (ascite, etc.)
DASI... M 14 ans CLB 34 1972	T. abdominale (3 mois)	BURKITT Stade III	Radiothérapie + VCR + Rubido. + CP	—	—		DCD à 3 mois
SAVY... M 6 ans 6 m. CLB 35 1972	T. abdominale (3 semaines)	BURKITT Stade III	Radiothérapie (3000 R) + VCR + CP	—	—		DCD à 3 mois évolution locale et médullaire
GARC... M 9 ans Monnet 36 1973	gg jugulo- carotidien (3 mois)	BURKITT Stade I	HODGKIN (Natulan caryo- lysine oncovin) puis radiothé- rapie arrêt à 26 mois	—	+		Vivant 6 ans
CHAU... M 11 ans CLB 37 1973	T. abdominale (3 jours)	BURKITT Stade III (gg envahis) mais tous enlevés	Cobalt VCR + CP 2 ans de traitement	—	+		Vivant 5 ans 11 mois
IVAN... M 8 ans Monnet 38 1974	T. abdominale (2 mois)	BURKITT Stade III	Endoxan + Oncovin puis Adria (pas Copad)	—	—		DCD 3 sem. dissémination
VEYR... M 10 ans CLB 39 1974	T. abdominale (25 jours)	BURKITT Stade III	Copad + Cobalt	—	—		DCD 5 mois, envahissement médullaire (hémorragie mningée)

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
DIGO... F 10 ans 10 m. CLB + François 40 1975	T. ovaire (quelques jours) 1) ovaire droit 2) ovaire gauc. (2 mois après)	BURKITT Stade III EBV ⊕	Ovariectomie puis Copad	—	+		Vivante 4 ans
MUZE... M 16 ans CLB 41 1975	T. abdominale (3 mois)	BURKITT Stade IV	Cobalt + Copad	—	+	2 mois 1/2 (méningée) rechute	DCD 3 mois généralisation
SERA... M 13 ans 4 m. Larbre 42 1976	T. fesse D. (pelvien) (4 jours)	BURKITT Stade IV (BM)	Copad	+	+	8 mois (osseux) (L1 à la scinti.) rechute	DCD 13 mois (généralisation Pt. de départ osseux)
DRIO... M CLB 43 1977	Amygdales G. + gg. jugulo- carotidiens bilatéraux (3 mois)	BURKITT Stade II	Copad 2 ans de traitement	—	+	—	Vivant 2 ans 5 mois
SCAN... M 10 ans CLB 44 1977	T. du cavum (15 jours)	BURKITT Stade I	Copad (2 ans de traitement)	+	+		Vivant 2 ans
CHAV... F 7 ans CLB 45 1978	T. abdominale (15 jours)	BURKITT Stade III	Copad	—	+	2 mois 10 j. (méninge) rechute	DCD 5 mois (2e rémission puis 2e rechute méningée puis généralisation)
LATO... M 2 ans 11 m. CLB 46 1978	T. temporale (24 jours)	BURKITT Stade IV	Copad	—	—	Rechute méningée 1 mois 25 jours	DCD 2 mois 1/2 (PL envahie)
DE AB... M 4 ans 5 m. CLB 47 1978	T. amygdale D. Adp. cervicales D.	BURKITT Stade II	Copad	+	+		Vivant 14 mois

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute	État au 1/11/79
ANCE... M 7 ans 3 m. Jeune 48 1978	T. abdominale (1 mois)	BURKITT Stade III		—	—		DCD post chirurgical
DAMA... M 6 ans 10 m. Jeune 49 1979	T. abdominale (5 mois)	BURKITT Stade III	VCR + Adria + MTX Corticoïdes puis Endoxan	—	—		DCD 2 mois (intoxication par l'eau + occlusion + fistule + enva- hissement mé- dullaire mais jamais en rémission)
RACH... F 5 ans CLB 50 1979	T. abdominale (1 mois 1/2)	BURKITT EBV ⊕ Stade II (gg enlevés ?)	Radiothérapie + VCR + CP tous les 15 j.	—	+		Vivant + 9 mois
GAUD... M 9 ans 11 m. Jeune 51 1979	Ad. sous max. Droit (15 jours)	BURKITT Stade I (exérèse partielle)	LXM de Clark- son modifié	+	+		Vivant 4 mois 1/2
SEUX... M 15 ans CLB 52 1968	T. abdominale (quelques jours)	Lymphoblas- tique noyau conv. Stade III	Radiothérapie + Endoxan Purinethol	—	—		DCD 2 mois (envahissement médullaire)
QUEB... M 4 ans Larbre 53 1972	Adénopathie multiples (sous ang. max.) + hilaire D. (3 mois)	Lymphoblas- tique Stade IV	«Leucose» Oncovin- Rubido- Cytosine	—	—		DCD 38 jours (envahissement du sang périphérique)
DACON... M 4 ans 4 m. Jeune 54 1972	T. médiastinale (9 mois)	Lymphoblas- tique noyau convuluté Stade III	Radiothérapie VCR + CP	—	+	10 mois gg récidive gg sus-clavicu- laire	DCD 1 an 3 m. (généralisation)

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
PENA... M 15 ans CLB 55 1973	T. médiastinale (qq. jours)	Lymphoblas- tique Stade III	Copad Radiothérapie	—	—		DCD 1 mois 15 jours (cause pulmonaire)
TREV... M 12 ans CLB 56 1973	Ad. sus-clavicu- laire G. + T. médiasti- nale (12 jours)	Lymphoblas- tique noyaux convolutés Stade III	Leucémie JB radiothérapie	—	+	1 m. rechute testicu- laire	DCD 1 an 8 m. (2e rechute 14e m. masse sous cutanée 15e m. méningé)
NEDJ... M 10 ans 11 m. Larbre 57 1975	T. médiastinale (15 jours)	Lymphoblas- tique à noyau conv. Stade III	Copad (1 an de trai- tement pour cause psy- chiatrique)	+			Va bien 4 ans 5 mois
BODI... M 11 ans Monnet 58 1975	Douleurs osseu- ses + mobilité dentaire + adénopa- thies (1 mois)	Lymphoblas- tique Stade IV	LAL	—	—	—	DCD 5 mois
FEIR... M 6 ans CLB 59 1976	Amygdale + polyadéno- pathies sus et sous clavicu- laire (1 semaine)	Lymphoblas- tique Stade III	Cobalt + Copad	—	+	6 mois rechute méningée	DCD 10 mois envahissement pulmonaire
JEAN... M 6 ans Freycon 60 1976	ADP cervicale droite + médiastin (quelques jours)	Lymphoblas- tique Stade III	Radiothérapie + Copad	+	+	5 mois (testicule) rechute	DCD 1 an 10 m. en 2e rémission (septicémie)
ANGE... M 4 ans 5 m. Monnet 61 1977	T. médiastinale + Adp. jugolo- car. bilat. 39 000 GB SP (11 jours)	Lymphoblas- tique noyaux convolutés Stade IV	Copad	+	+	5 mois rechute (testicule) 7 mois mé- ningée et médullaire	DCD 7 mois (généralisation)

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
CLEM... M 2 ans 9 m. Larbre 62 1978	T. médiastinale + polyadéno- pathies (1 mois 12 j.)	Lymphoblas- tique noyaux convolutés Stade III	Refus du traitement				DCD 3 semaines
FOUR... F 12 ans Monnet 63 1978	Ad. inguinale droite (5 mois)	Lymphoblas- tique noyaux con- volutés Stade III (lympho +)	4 Copad pas de rémission com- plète 3500 rads sur abdomen ⇒ RC	+	+		Vivant 19 mois
JARD... M 7 ans 5 m. Monnet 64 1979	Tumeur médiastinale (2 mois 1/2)	Lymphosar- come noyaux convolutés Stade IV	LSAL2	-	+		DCD aplasie en rémission
BRON... F 3 ans 1/2 Jeune 65 1979	Syndrome de MILKULITZ + T. médiasti- nale + T. intestinale	Lymphosar- come noyaux convolutés Stade III	LXM de Clark- son (modification)	+	+		DCD 5 mois en rémission Encéphalopa- thie hyperten- sive sous Dec- tancyl aplasies ++
NAUD... M 12 ans CLB 66 1964	Adénopathie de Scarpa (non précisée)	Lymphome diff. classable Stade II	Radiothérapie Caryolysine Endoxan (9 ans de tr.)	-	+	-	Vivant 15 ans
MATH... F 2 ans 10 m. CLB + François 67 1970	T. épидurale (+ paraplégie) (15 jours)	L. inclassable Stade IV	Radiothérapie CP + VCR	-	+	5 mois (poumons) rechute pulmonaire	DCD 7 mois
NICO... F 17 mois CLB 68 1974	T. médiastinale (15 jours)	L. inclassable Stade III	Radiothérapie + Oncovin + Rubido + CP	-	+	3 ans 4 m. rechute CAE	Vivant à 5 ans 8 m. (2e rémis- sion + 2 ans 4 mois)

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
PELL... M 7 ans CLB 69 1971	gg. sus clavicu- laire D. + polyadéno- pathies (1 mois)	L. inclassable Stade IV	SM VCR	-	+	24e mois rechute thoracique	DCD 2 ans 6 m. (atteinte abdominale)
SOUV... M 15 ans 8 m. Gilly 70 1972	T. médiastinale (1 mois)	L. inclassable Stade III	Radiothérapie + HODGKIN	-	-		DCD 1 an 5 m.
FAUR... F 9 ans CLB 71 1974	T. abdominale (quelques mois)	L. inclassable Stade III	Cobalt Copad	-	+	6 mois récidive abdominale	DCD 1 an généralisation
CHER... M 1 an 6 m. Jeune 72 1975	Adénopathies multiples (3 semaines)	L. inclassable Stade IV					DCD avant l'intervention (hémorragie ménège)
ROUG... F 5 ans 5 m. CLB 73 1975	T. thoracique (1 mois)	L. inclassable Stade III	Cobalt + VCR + CP	-	+	récidive	DCD 2 ans
VACH... F Jeune 74 1975	Adénopathies (axillaires D. + inguinale) (6 semaines)	L. inclassable Stade III	Copad	+	+		Va bien 4 ans 1 mois
DUBY... M 3 ans 10 m. Jeune 75 1976	T. cervicale + sous maxil- laire gauche (15 jours)	L. inclassable Stade I	Copad + Cobalt (4200 rads)	-	+	3 mois rechute médullaire et méningée	DCD 4 mois (considéré par le Pr. MATHE comme leucé- mie immuno- blastique)
VERN... M 6 ans Freycon 76 1977	Masse médias- tinal (1 mois)	L. inclassable Stade III	Copad puis VCAD	+	+	22 mois récidive thoracique	Vivant 2e rémission

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNMRC		Rechute Délai	État au 1/11/79
RION... F 16 ans CLB 77 1977	Att. nerf crânien avec HIC (5 mois)	L. inclassable Stade IV	Copad + radiothérapie	+	+	A 9 m. rechute parotide D.	DCD 1 an 6 m. généralisation
DEPO... M 11 ans 1/2 CLB 78 1979	T. abdominale (6 mois)	L. inclassable Stade III	Chirurgie très délabrante Copad	+	+		DCD 3 mois en rémission
DELM... M 3 ans CLB 79 1967	T. abdominale (3 semaines)	Immunoblas- tique Stade IV	Radiothérapie	-	-	-	DCD
VINC... F 7 mois CLB 80 1969	Ad. cervicale droite (15 jours)	Immunoblas- tique Stade I	RX 2000 R chimiothérapie (Velbe, Endoxan)	-	-		DCD à 2 mois
CAVI... M 6 ans CLB 81 1973	T. sous cutanée (omoplate G. et cuisse G.) (1 mois)	Immunoblas- tique Stade III	VCR + CP + radiothérapie	-	-		DCD 3 mois (envahissement médullaire)
VIAL... F 5 ans CLB 82 1976	T. abdominale (immédiat)	Immunoblas- tique Stade III	Copad + radiothérapie	-	+	2 ans 1 m. (crête iliaque)	Vivant 3 ans n'est pas en rémission
AUCA... M 13 ans 8 m. CLB 83 1976	Oesophage (15 jours)	Diagnostic réfuté	Copad	-	+		Vivant 2 ans
GUIM... M 8 ans CLB 84 1976	T. bronchique (2 mois)	Diagnostic réfuté	Copad	-	+		Vivant 2 ans 10 mois

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
RUSS... M CLB + François 85 1974	Ictère réten- tionnel (15 jours)	Diagnostic réfuté	Copad	—	+		Vivant 5 ans 2 mois
PALL... F 12 ans 10 m. CLB 86 1977	T. médiastinale (rapide)	Diagnostic réfuté (HODGKIN)	Radiothérapie + chimio- thérapie LGM	—	—		DCD 18 mois
MONI... M 4 ans Jeune 87 1965	Masse médiastinale + Adp. sous max. (10 jours)	Pas d'histol. Stade IV	Radiothérapie CP + Melphalan	—	—		DCD à 2 mois
DURA... M 6 ans 1 m. Jeune 88 1965	Ad. sous maxil- laire droite (6 semaines)	Pas d'histol. Stade IV	MTX + CP	—	—		DCD à 6 j.
COND... M 1 an 1/2 CLB 89 1968	gg. sous maxil. + amygdale (15 jours)	Pas d'histol. Stade IV	Radiothérapie VP + VCR	—	—		DCD 2 mois
TRUL... M 5 ans 2 m. Monnet 90 1968	T. médiastinale (1 mois)	Pas d'histol. Stade III	Radiothérapie Caryolysine + CP	—	+	15 jours récidive testiculaire	DCD 18 mois
OMBR... M 7 ans Monnet 91 1968	Amygdale droite (15 jours)	Pas d'histol. Stade I	Radiothérapie (pas de chimio- thérapie)	—	—		DCD 2 mois
CROZ... M 12 ans 1 m. Larbre 92 1968	T. médiastinale (10 jours)	Pas d'histol. Stade IV	Rubido + VCR	—	+	10 mois (médullaire + médiasti- nale) rechute	DCD 1 an 2 m. généralisation

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
CHAP... M 7 ans 6 m. Jeune 93 1972	T. médiastinale (10 jours)	Pas d'histol. Stade IV	Radiothérapie + VR et CP	—	+	8e mois HIC, réci- dive intra crânienne	DCD 9e mois généralisation
SOUZ... F 7 ans 10 m. Monnet 94 1973	T. abdominale T. maxillaire (quelques jours)	Pas d'histol. Stade IV (BURKITT presque certain)	Leucose	—	+	1 mois 15 jours (médullaire rechute)	DCD 2 mois 7 jours
SIMO... M 6 ans 6 m. Monnet 95 1973	Ganglion cervical (6 jours)	Pas d'histol. Stade IV	Leucose	—	+	1 mois rechute méningée	DCD 8 mois
JUST... M 4 ans 6 m. CLB 96 1974	T. thoracique (immédiat)	Pas d'histol. Stade III	Intubation + ventilation (mourant) radiothérapie Oncovin Endoxan	—	+		Vivant 5 ans
BUIS... F 7 ans Larbre 97 1974	T. abdominale + thoracique (20 jours)	Pas d'histol. Stade III	Cobalt + Copad	—	+	1 mois rechute méningée	DCD 4 mois
DURA... M 14 ans 9 m. CLB 98 1975	T. maxillaire sup. gauche (15 jours)	Pas d'histol. Stade IV BURKITT presque certain	Radiothérapie + Copad	—	+	5 mois (os)	DCD 6 mois
BOUV... F 4 ans 5 m. CLB 99 1975	T. médiastinale (15 jours)	Pas d'histol. Stade III	Radiothérapie Copad	—	+	2 ans récidive médullaire 220 000 GB	Est perdue de vue, vivante 4 ans 10 m.
ROCH... M 4 ans Jeune 100 1975	Masse médias- tinale + épan- chement pleu- ral (diag. cyto) (non précisé)	Pas d'histol. Stade III	Rubido VCR puis RX	—	—	—	DCD 2 mois 15 jours généralisation

Malade Sexe Age début Dossier Année	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant la rechute, chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
PAUB... F 9 ans 9 m. Larbre 101 1976	T. abdominale (1 mois 1/2)	Pas d'histol. Stade IV	Copad	—	—		DCD 5 j. (troubles métab.)
CROT... M 11 ans 5 m. Monnet 102 1976	T. médiastinale (3 semaines)	Pas d'histol. Stade IV	Copad	—	—		DCD à 4 mois
CANC... M 2 ans 10 m. Freycon 103 1977	<u>T. médiastinale</u> Adp. sous-pa- ro- tidienne (2 mois)	Pas d'histol. Stade IV	Leucose LA JB	—	—		DCD à 12 jours (aplasie + H. digestive, trai- tement efficace)
AROC... M 12 ans CLB + François 104 1979	<u>T. médiastinale</u> + abdominale (15 jours)	Pas d'histol. Stade III (cyto = lym- phoblastique)	Copad puis LSA2 L2	+	+		Vivant à 3 mois
GARD... M 8 mois Jeune 105 1964	T. du menton <u>+ maxillaire</u> (3 mois)	Lymphome histol. non revue Stade II	Radiothérapie + MTX	—	—		DCD à 4 mois
IAFR... F 10 ans CLB 106 1966	T. épidurale (2 mois)	Lymphome lames non revues Stade IV	Radiothérapie + CP	±	—		DCD 10 mois
LAMB... M 11 ans CLB 107 1967	Amygdale G. (1 mois 1/2)	Lymphome lames non revues Stade IV	Radiothérapie + Purinethol	—	—		DCD 1 mois 20 jours
DURA... F 11 ans CLB + François 108 1968	T. pelvienne (15 jours)	Lymphome lames non revues Stade II (gg. envahis)	Radiothérapie + Endoxan	—	+		Guérison 11 ans 8 mois

Malade Sexe Age début Dossier	Localisation initiale (délai au diagnostic)	Diagnostic Stade	Attitude théra- peutique avant chirurgie pre- mière exclue	PNM	RC	Rechute Délai	État au 1/11/79
BATT... M 6 ans CLB 109 1971	T. abdominale (immédiat occlusion)	Lymphome lames non revues Stade II (gg non envahis)	Radiothérapie + CP + VCR	—	+		Guérison 7 ans 11 mois
MOUI... F 3 ans 6 m. CLB 110 1974	Amygdale gauche (4 mois)	Lymphome lames non revues Stade I	Copad + RX	—	+		Vivante 5 ans
BOUV... M 10 ans CLB 111 1974	T. abdominale (1 mois)	Lymphome lames non revues Stade III	Copad + RX	—	+	2 mois 15 jours (abdomen) rechute	DCD 4 mois
COST... F 5 ans 8 m. CLB + François 112 1974	Adp. cervicale (2 jours)	Lymphome lames non revues Stade IV	Cobalt + VCR + CP	—	+	2 ans rechute médullaire	2e rémission 2 ans 2 mois, est en 3e rémis- sion, vivante 5 ans 4 mois
GRIV... F 2 ans 1/2 CLB 113 1975	T. abdominale + pole inf. rein gauche (3 mois)	Lymphome lames non revues Stade III	D'abord traité comme un Wilms puis Copad	—	+	4 mois rechute méningée	DCD 5 mois (hémorragie méningée pendant aplasie)
RERI... M 6 ans 8 m. Gilly 114 1978	Adp. cervicale droite (1 mois 1/2)	Lymphome lames non revues Stade I	Copad	—	+		Vivant 1 an 1 m. mais myocardiopa- thie à l'Adria- mycine (est sous digitalo- diurétique)
LAGI... M 8 ans 6 m. Jeune 115 1972	Adénopathie cervicale D. + polyadéno- pathies (3 mois)	Est une leucé- mie lympho- blastique (lames revues)	Leucémie	—	+		Guérison à 7 ans

2) Les méthodes

Comme nous l'avons déjà indiqué, nous avons lu une première fois les observations sans les dépouiller systématiquement . Cette première lecture nous a permis de concevoir une fiche destinée à recueillir les informations indispensables pour chaque malade. Elle permet de recueillir 94 informations précises pour chaque dossier, concernant en particulier : l'histoire clinique initiale, les résultats histologiques et cytologiques, le bilan de la maladie, les résultats de ce bilan («staging») et la thérapeutique entreprise avec ses résultats . Pour chaque malade, le dossier constitué est donc identique (7 pages) : Il se termine par un résumé indiquant les particularités éventuelles de l'observation envisagée .

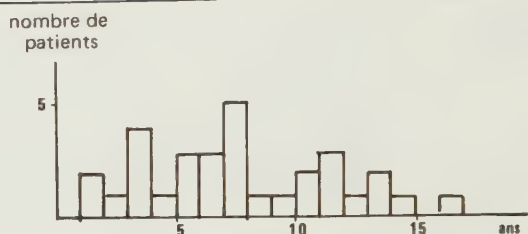
RESULTATS

Ils sont détaillés sur les tableaux ci-après, indiquant :

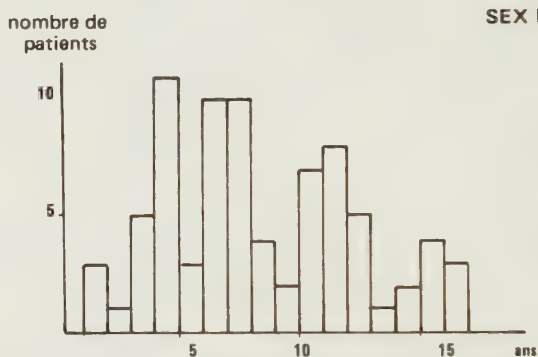
- la répartition selon l'âge et le sexe (figure 10)
- les localisations initiales (figures 11 à 13 et tableaux XXXII à XXXIV)
- les résultats du bilan initial (figures 14 à 18)
- les pourcentages de survivants en fonction du stade et du type de thérapeutique .

COMMENTAIRES

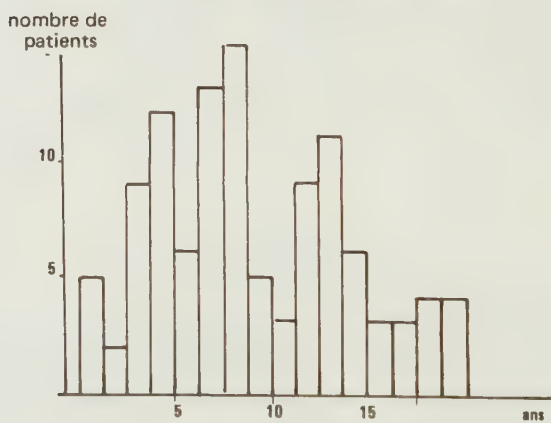
1/ En ce qui concerne la répartition selon l'âge et le sexe, notre série est tout à fait comparable aux séries habituelles montrant une répartition assez homogène avec un premier pic de fréquence entre 4 et 8 ans et un second pic de fréquence entre 10 et 13 ans . Le sex ratio (2,5) est également, avec sa prédominance masculine tout à fait habituel (O. HARTMANN 1975, D. PINKEL 1975, N. WOLLNER 1978, M. GASPARINI 1979)



SEXE FEMININ : 31 PATIENTS



SEXE MASCULIN : 79 PATIENTS



TOTAL : 110 PATIENTS

FIGURE 10 - Répartition selon l'âge et le sexe

2 / *Les localisations initiales* sont indiquées sur les tableaux XXXII à XXXIV. Il nous paraît simplement nécessaire de souligner que lorsqu'il existe une tumeur ovarienne, une tumeur du cavum ou de l'amygdale, elles sont toujours le signe de début de la maladie. Une tumeur médiastinale est également le signe de début dans tous les cas sauf 1 (96%), alors qu'une tumeur abdominale peut être présente sans être le signe de début dans 15 % des cas.

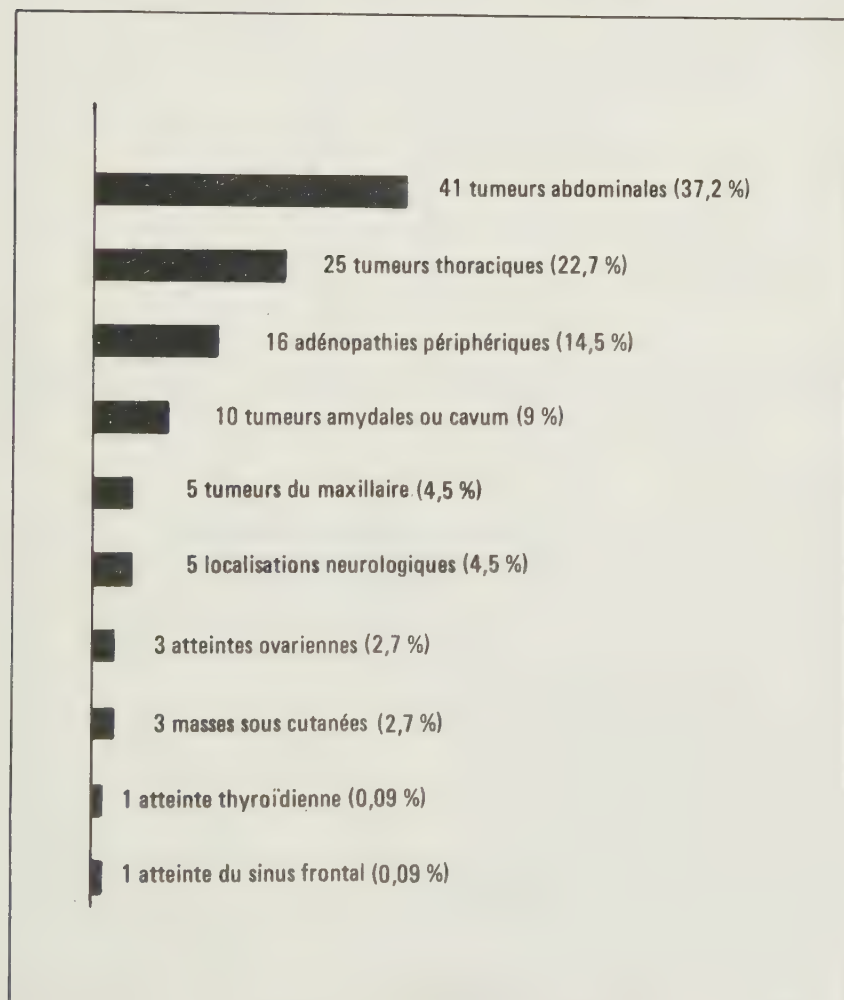
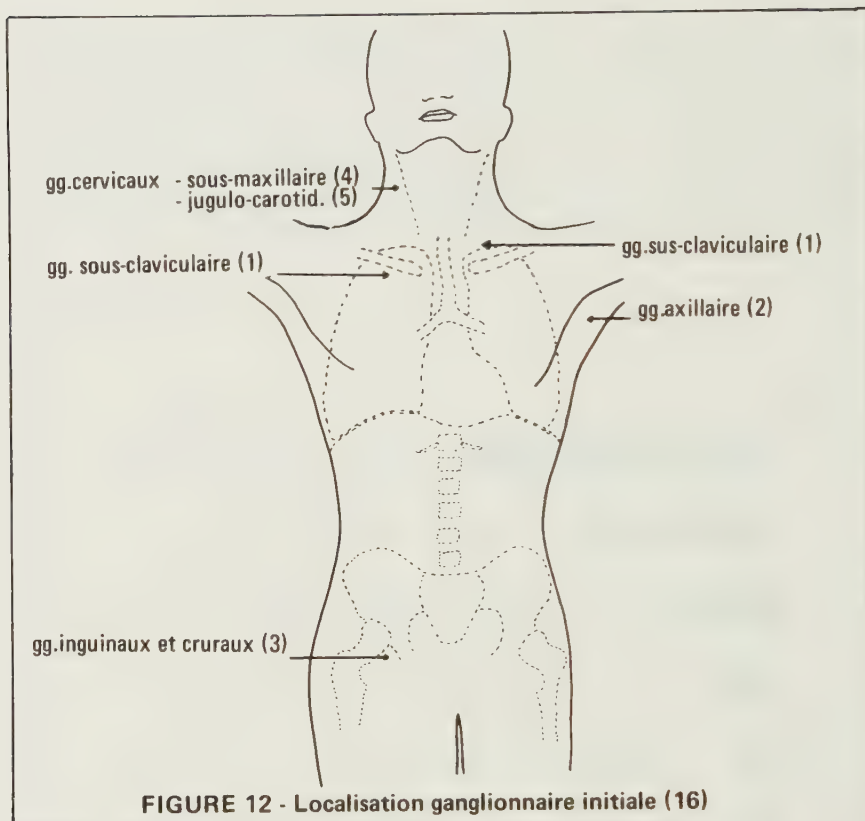


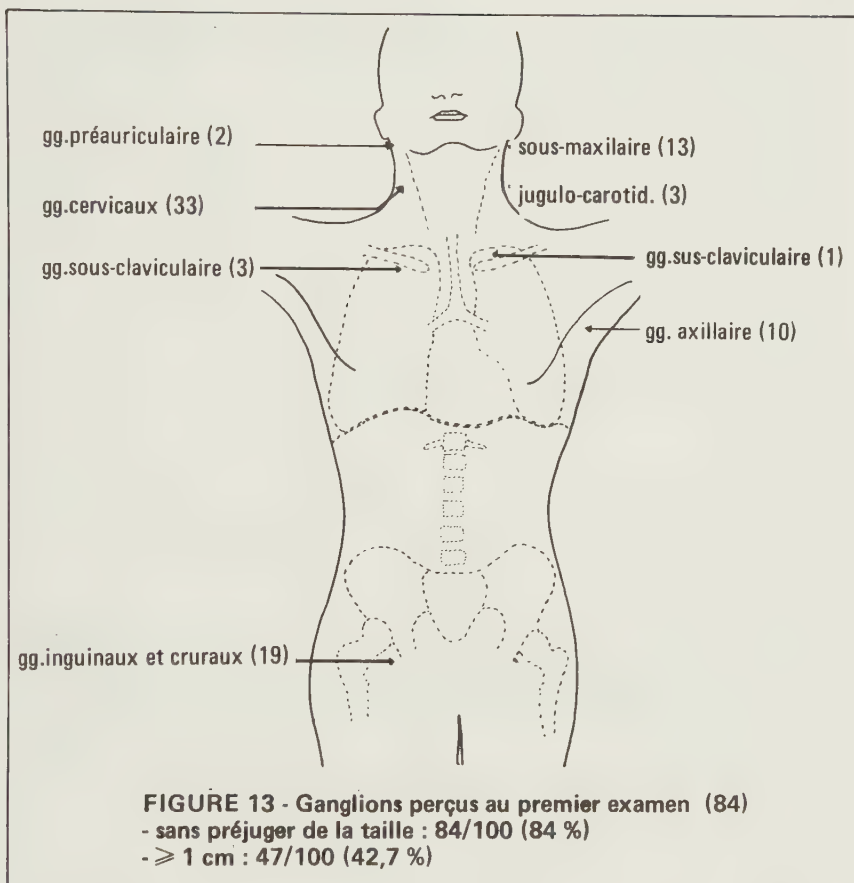
FIGURE 11 : Localisations initiales



ATTEINTE GANGLIONNAIRE PROFONDE AU PREMIER EXAMEN

Atteinte abdominale difficile à préciser	22
Tumeur abdominale occupant tout l'abdomen	11
Tumeur abdominale dans la FID	10
Tumeur abdominale dans la FIG	1
Tumeur perçue au TR seulement	4
TOTAL TUMEURS ABDOMINALES	48/110 = 43,6 %
(donc lorsqu'elle existe, la tumeur abdominale est le signe de début : 41/48 soit 85,4 % des cas)	
GANGLIONS MÉDIATINAUX	26/110 = 23,6 %
(signe de début 96 fois sur 100)	

TABEAU XXXII



ATTEINTE EXTRA GANGLIONNAIRE AU PREMIER EXAMEN (25/110 = 22,7 %)

Amygdales	8	(signe de début 8/8	100 %)
Cavum	2	(signe de début 2/2	100 %)
Ovaires	3	(signe de début 3/3	100 %)
Thyroïde	1	(signe de début 1/1	100 %)
T. sous cutanée	4	(signe de début 3/4	75 %)
T. maxillaire	7	(signe de début 5/7	71 %)

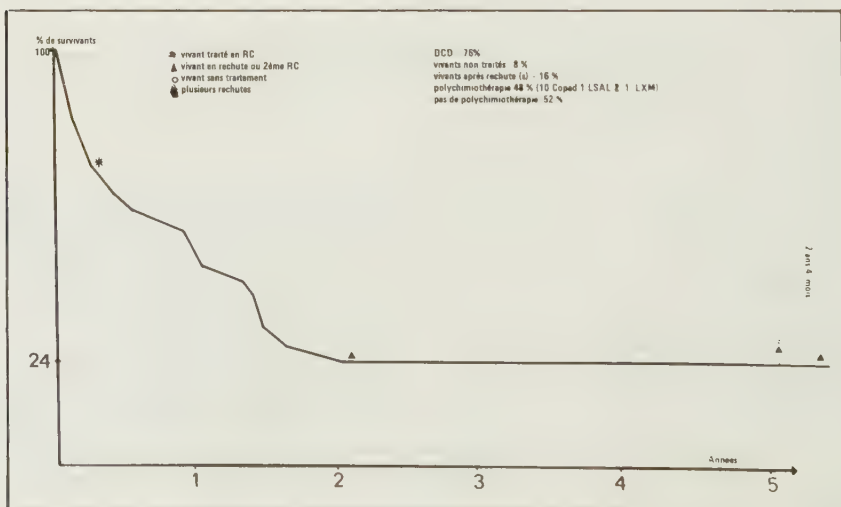
TABEAU XXXIII

AUTRES SIGNES CLINIQUES PRESENTS AU DEBUT DE LA MALADIE	
Signes neurologiques	12
Douleurs	26
Dyspnée	19
Hépatomégalie	21
Splénomégalie	19
Ascite dépistée cliniquement	8
Vomissements	6
Moelena	3
Hématémèse	1
Oedèmes des membres inférieurs	1

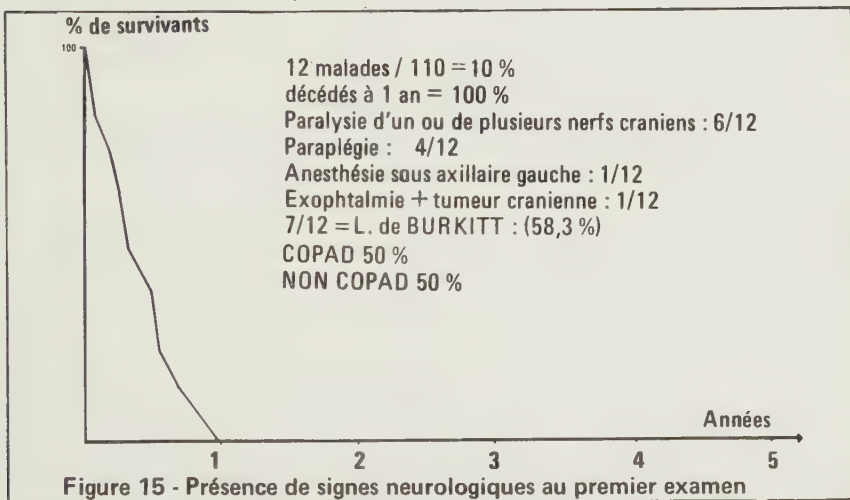
TABLEAU XXXIV

3/ Si l'on essaye de définir la valeur pronostique de chaque localisation initiale (figures 14 à 18), on obtient les renseignements que de nombreux auteurs ont déjà utilisés pour définir les stades cliniques de la maladie. On doit cependant souligner :

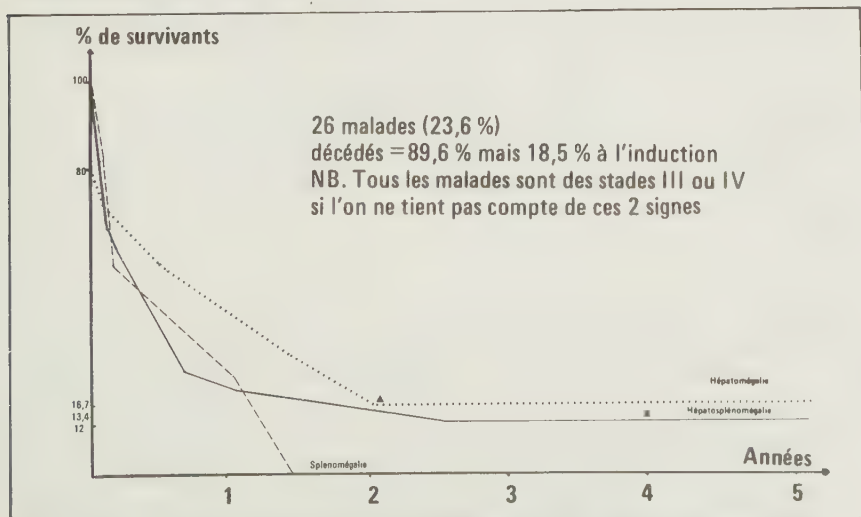
- que les formes thoraciques initiales sont dans notre série de très mauvais pronostic puisque 2 malades seulement sur 25 sont actuellement en longue rémission (4 ans - 6 mois et 5 ans) (figures 14). Cependant la différence avec la série globale n'est pas statistiquement significative.



- que la présence de signes neurologiques au premier examen est un facteur de très mauvais pronostic puisque 100 % des malades sont morts à 18 mois . Cette éventualité concerne 10 % des malades . Les détails sémiologiques concernant ces malades sont indiqués sur la figure 15 . La différence d'avec la série globale est évidemment très significative (χ^2 3 à $p < 0,05$)



- que nous avons été frappés (figure 16) par le nombre important de malades qui ont, au premier examen, une hépatosplénomégalie (14),



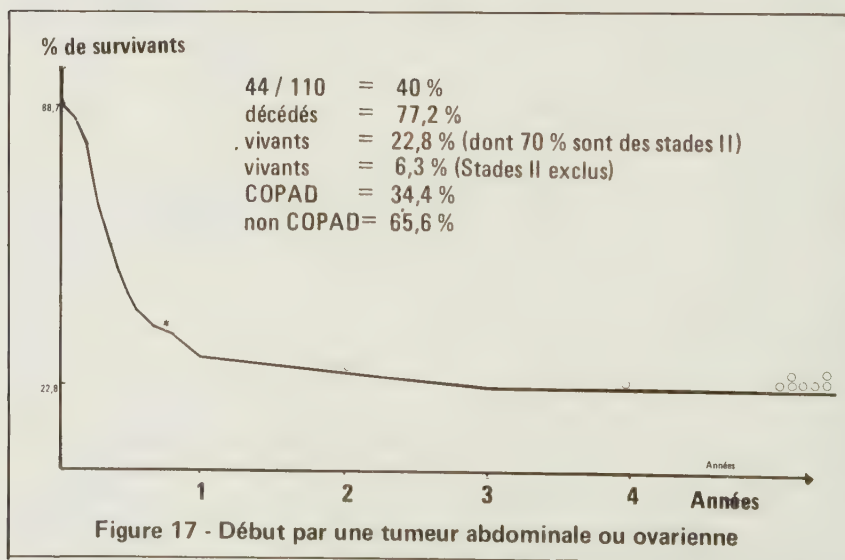
une hépatomégalie isolée (7) ou une splénomégalie (5) . 90 % de ces malades sont morts . Nous hésitons cependant à attribuer à ces deux signes cliniques une valeur pronostique particulière pour deux raisons :

La première est qu'aucun des 26 malades ne «change de stade clinique» du fait de l'hépatosplénomégalie . Il s'agit toujours de stade III ou IV .

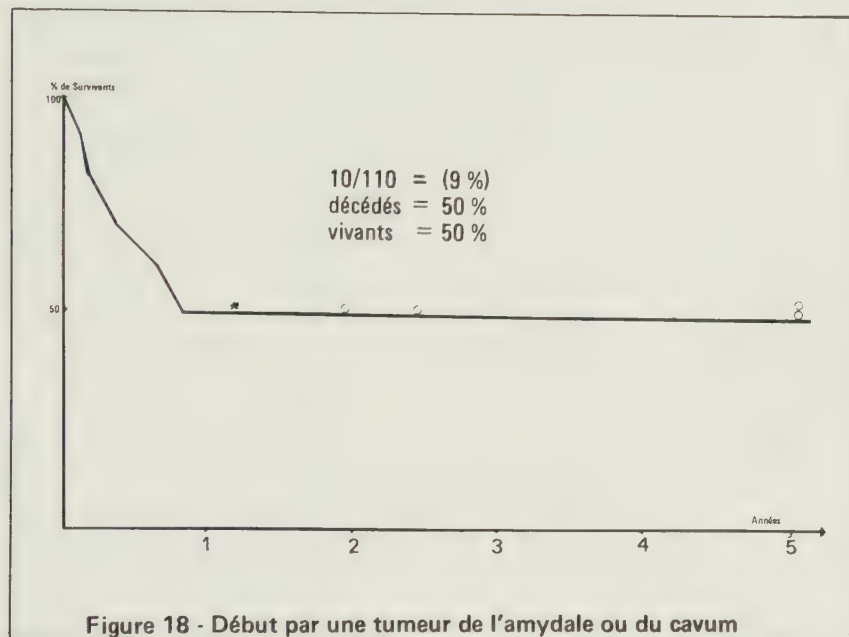
La seconde est que 5 de ces malades (18,5%) sont morts, soit à l'induction, soit des suites de troubles métaboliques dont on peut affirmer qu'ils sont sans rapport avec l'hépatosplénomégalie .

Une attention particulière devra cependant être apportée dans l'avenir à la valeur pronostique éventuelle de ces deux signes cliniques.

- que le début par une tumeur abdominale est de mauvais pronostic aussi (figure 17) . Cependant, dans ce groupe de malades prédominent ceux qui n'ont pas reçu de polychimiothérapie et il faut donc nuancer pour cette figure 17 nos conclusions . Le fait le plus important nous paraît être la présence de 70 % de stade II parmi les malades vivants ce qui renforce la valeur de la classification employée (voir page 144).



- que le début par une tumeur de l'amygdale ou du cavum a un pronostic qui ne dépend pas du signe clinique, mais du stade clinique initial (comparer la figure 18 et le tableau XXVII).



- que la présentation clinique initiale influence donc le pronostic lorsqu'il existe d'emblée des signes neurologiques (100 % de décès) et lorsqu'il existe une tumeur thoracique ou une masse abdominale étendue. Dans le premier cas les malades sont classés d'emblée au stade IV et dans les deux autres cas au stade III. On peut donc conclure que l'analyse des signes cliniques initiaux n'apporte rien de plus que les facteurs de pronostic déjà reconnu par le « staging ». Celui-ci est effectué après le bilan initial dont nous abordons maintenant l'étude.

4/ Le bilan d'extension des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant débute lorsqu'on a fait le diagnostic et en pratique le plus souvent, alors qu'on dispose déjà de l'histologie. Son but est de réunir le plus rapidement possible les informations nécessaires pour commencer le traitement : Le problème a été longtemps compliqué par le fait que la majorité des auteurs a voulu classer de la même façon la maladie de Hodgkin et les autres lymphomes malins.

Dans notre série, il existe un pourcentage notable d'observations où il n'est pas fait mention dans le résumé du stade clinique dont on admet pourtant qu'il est l'élément majeur de l'indication thérapeutique (O. HARTMANN 1975) . Par ailleurs, lorsque les observations sont classées, elles le sont selon la classification d'ANN-ARBOR . C'est cette classification que nous avons utilisée dans un premier temps . Nous avons alors isolé un groupe de malades, au sein des stades III, qui avaient une tumeur très localisée et qui nous ont paru avoir un pronostic beaucoup plus favorable . C'est à ce moment de notre étude que nous avons réalisé qu'une telle «découverte» avait été faite depuis bien longtemps par MURPHY (S. MURPHY 1975), et que sa classification était employée par de nombreuses équipes et en particulier, par l'équipe de Pédiatrie de l'Institut Gustave ROUSSY . C'est aussi une classification en 4 stades (tableau XXXV).

CLASSIFICATION DE MURPHY	
<u>STADE I</u>	<u>STADE II</u>
Une tumeur extra ganglionnaire ou un seul territoire ganglionnaire à l'exclusion du médiastin et de l'abdomen	- Deux atteintes ganglionnaire et /ou extra ganglionnaire du même côté du diaphragme - Tumeur localisée au tube digestif avec ou sans atteinte des ganglions mésentériques satellites
<u>STADE III</u>	<u>STADE IV</u>
- Plusieurs atteintes ganglionnaires et / ou extra ganglionnaires des deux cotes du diaphragme - Toute tumeur primitive intra-thoracique - Toute tumeur primitive abdominale dépassant le tube digestif et les ganglions mésentériques.	Atteinte neuro-méningée et /ou médullaire initiale quelles que soit les autres localisations

TABLEAU XXXV

Nous avons alors repris toute notre série et nous l'avons classée selon MURPHY (MURPHY 1977) . Le tableau XXXVI montre qu'elle sépare nos malades en 3 groupes :

<u>BUT DU BILAN</u>	Guider le thérapeutique Permettre des comparaisons entre les séries	
<u>RESULTATS</u>	Série LYON + SAINT-ETIENNE	110 malades
	Stade I : 12	24/110
	Stade II : 12	21,8 % des malades
	Stade III	55/110
		50 % des malades
	Stade IV	29/110
		26,3 % des malades

TABLEAU XXXVI

- les stades I et II qui représentent 21,8 % de l'ensemble
- les stades III qui correspondent à la moitié des malades
- enfin les stades IV constituent 26,3 % de l'échantillon .

Ces trois groupes nous le verrons secondairement correspondent à 3 groupes pronostiques distincts . On peut retenir en effet, qu'actuellement on guérit plus de 80 % des stades I et II (pronostic favorable), environ 40% des stades III (pronostic intermédiaire) et très exceptionnellement les stades IV (très mauvais pronostic). Le tableau XXXVII traduit la distribution des stades selon la localisation initiale . Il traduit la nécessité de privilégier les

Localisation INITIALE	Stade I	Stade II	Total	Stade III	Stade IV	Total
Abdominale 39,9%	0	16	16 %	66	18	84 %
Thoracique 22,7%	0	0	0 %	72	28	100 %
Adenopathie Périphérique 14,5%	37,5	6	43,5 %	18,7	37,5	56,2 %
AMYGDALE ou cavum 9%	40	20	60 %	10	30	40 %

TABLEAU XXXVII - DISTRIBUTION DES STADES SELON LA LOCALISATION INITIALE

examens initiaux qui apportent des renseignements pour la classification.

Si l'on veut limiter les examens à ceux qui sont utiles pour décider de la thérapeutique, il faut faire une étude critique des nombreux examens demandés et distinguer :

- A) les examens qui ont fait la preuve de leur utilité
- B) les examens qui paraissent importants, mais dont l'utilité immédiate n'est pas démontrée .
- C) les examens qui nous paraissent avoir fait la preuve de leur inutilité .
- D) le problème de la recherche clinique .

A/ Les examens qui nous paraissent avoir fait la preuve de leur utilité peuvent être subdivisés en deux groupes :

Les examens indispensables pour la surveillance du traitement sont détaillés sur le tableau XXXVIII. Le chiffre entre parenthèses indique le pourcentage de résultats anormaux dans notre série pour chacun d'eux . Ces examens sont :

Numération formule sanguine (30 %)
Ionogramme urée créatine (10 %)
Bilan phospho-calcique (7 %)
Acide urique (sang et urines) (37 %)
Bilan hépatique (simple) important : LDH
Electrocardiogramme (0 %)
Echocardiogramme (0 %)

TABLEAU XXXVIII - EXAMENS INDISPENSABLES POUR
SUIVRE LE TRAITEMENT

— La numération formule sanguine. Elle est faite pour 100 % des malades . Elle est normale dans 70 % des cas . Elle est anormale dans 30 % des cas avec une hémoglobine inférieure à 8 gr., 8 fois sur 110, des globules blancs compris entre 10.000 et 15.000 par mm³, 15/110, des globules blancs supérieurs à 15.000 par mm³, 6/110 (dont 3 sont supérieurs à 20.000) . On note des plaquettes inférieures ou égales à 100.000 3 fois sur 110, et des blastes dans le sang périphérique 3 fois sur 110 (18.000 globules blancs, 30 % blastes, 18.000 GB, 96 % blastes et 32.200 globules blancs, 19 % blastes) . Seul un nombre de globules blancs supérieur à 15.000 pourrait être un facteur significatif de mauvais pronostic (mais il n'y a que 6 malades qui répondent à cette définition).

— L'ionogramme dans le sang avec dosage de l'urée : Cet examen a été fait 88 fois sur 110 (80 %) . Il est normal 77 fois (70 %) . Lorsqu'il est anormal (nous parlons du premier examen), il s'agit 9 fois de troubles mineurs qui rentrent dans l'ordre en moins de 48 h. et 2 fois de troubles majeurs non contrôlés .

— Le bilan phosphocalcique initial est fait 70 fois sur 110 (63,6 %) Il est normal 65 fois (92,8 %) . lorsqu'il est anormal il s'agit, 3 fois d'une hypercalcémie (4,2 %) et 2 fois d'une hypocalcémie (1,8 %).

— L'acide urique dans le sang a été dosé 24 fois (21,8 %) . Elle est normale 15 fois (62,5 %) et anormale 9 fois (3/9 entre 70 et 100 mg/l et 6/9 supérieure à 100 mg/l). L'acide urique dans les urines n'a pas été dosé assez souvent pour qu'on en tire des conclusions . Il nous semble logique d'inclure cet examen dans le bilan si l'on dose le taux sanguin .

— L'électrocardiogramme a été fait 54 fois avant la première injection d'Adriamycine (49 % des malades) . Il n'y a jamais eu de contre indication aux anthracyclines sur ce premier examen.

Il en est de même pour l'échocardiogramme fait seulement 10 fois (9 %) . Il nous semble que ces deux examens sont indispensables mais ils ne doivent jamais retarder le traitement et si le premier échocardiogramme est pratiqué après la première injection d'Adriamycine, cela n'a aucune importance .

— Il semble à la lecture de plusieurs articles récents de la littérature, que dans le cadre du bilan hépatique, la LDH pourrait avoir une valeur pronostique (S. MURPHY 1975) . Nous n'avions pas connaissance de cela lorsque nous avons étudié les 110 observations et ne pouvons pas apporter d'opinion personnelle sur ce sujet .

Les examens indispensables pour définir le stade de la maladie sont peu nombreux, et c'est l'examen clinique qui apporte, nous l'avons vu, les informations les plus précieuses :

— Le myélogramme a été fait dans 100% des cas (critère d'exclusion) . Il est anormal 22 fois (20 %), 14 fois l'envahissement initial est supérieur à 50 % (ce qui correspond à 63,6 % des malades, 6 fois envahissement à 100 %, 4 fois entre 80 et 90 % et 4 fois entre 50 et 80 %). Deux fois l'envahissement est compris entre 40 et 50 %, et 3 fois inférieur à 30 % . L'importance de l'envahissement n'est pas précisé 3 fois . Comme 94 % des malades sont morts (21/22), il est impossible d'attribuer une valeur particulière au pourcentage de l'envahissement .

— La ponction lombaire n'a été faite que 55 fois (50%), et l'on peut de ce fait reprocher à notre série de sous évaluer éventuellement les stades IV . Elle est cependant normale 51 fois (92 %) et ne traduit un envahissement que 1 fois . A noter qu'il existe 3 fois une dissociation albumino-cytologique et que les 3 malades sont morts .

— L'urographie intraveineuse n'a été faite que 31 fois. Elle est anormale 18 fois (58 %), ce qui prouve qu'elle est demandée trop souvent lorsque les signes cliniques sont évidents . C'est dans ces circonstances au contraire, qu'elle apporte le moins de renseignements . C'est dans les stades I et II en effet qu'elle nous paraît indispensable . Elle peut montrer des signes indirects de refoulement des uretères qui sont les meilleurs témoins d'une adénopathie profonde. Une tumeur primitive du rein n'a été mise en évidence qu'une fois (observation n. 113) .

— La radiographie du thorax a été faite 98 fois (80% des cas). elle est normale 72 fois (73,4 %) et anormale 26 fois (26,5 %) . Si l'on exclut les formes débutant par une tumeur thoracique, elle n'apporte des renseignements qu'une fois (1/73 soit 1,3 %).

Seuls ces quatre examens nous paraissent indispensables (tableau XXXIX). Secondairement, une fois les résultats obtenus (d'après notre expérience moins de 24 h. après l'entrée dans le service), il faut :

Examen clinique complet
Myélogrammes (2 minimum)
P.L. (leucoconcentration)
U.I.V.
Rx thorax face et profils

SECONDAIREMENT

Si Stade I ou II	LYMPHOGRAPHIE (fait 11/26 2/11 + (18 %)
Si Stade I ou II «O.R.L.»	Scanner tête et cou (ou tomogra- phies)
Si Stade IV	Radiographies osseuses

**TABLEAU XXXIX - EXAMENS INDISPENSABLES POUR
DÉFINIR LE STADE**

- s'il s'agit d'un stade I ou II, s'assurer par tous les moyens (il n'y a pas d'urgence de traitement, compte tenu du bon pronostic), qu'on ne sous estime pas la dissémination tumorale . Pour cela, il faut faire une LYPHOGRAPHIE . Elle n'a été faite que 11 fois dans notre série (42 % des stades I et II) et elle a entraîné un changement de stade 2 fois (18 % des cas) .S'il s'agit d'un stade I ou II «ORL», le scanner «tête et cou» nous paraît actuellement un examen simple, qui, s'il n'est pas indispensable pour le classement, servira d'examen de référence pour la surveillance .

- répondre dans les autres cas à la demande des signes cliniques pour compléter, si nécessaire, le bilan

B/ Les examens dont l'utilité pratique immédiate n'est pas démontrée ne sont justifiés que s'ils s'intègrent dans un travail prospectif précis du service considéré.

Nous incluons actuellement dans le service de Pédiatrie du Centre Léon BERARD (Docteur BRUNAT-MENTIGNY) deux examens dans cette définition (il faut y ajouter notre intérêt pour la pathogénie du lymphome de BURKITT (voir chapitre 3) :

- L'immunoélectrophorèse dans le sang et dans les urines . Elle a été étudiée 28 fois (25,4 % des cas), 13 fois dans le sang seulement (46,3 %) , et 15 fois dans le sang et les urines (53,5 %) . Elle est normale 22 fois (78 %) et anormale 6 fois. Dans ce dernier cas, tous les malades sont morts. Malheureusement, 4 malades sont décédés à l'induction, ce qui ôte toute valeur à cette série.

5 fois sur 6 l'examen a été fait dans le sang et les urines. Il est informatif 3 fois . Il n'a été fait qu'une fois dans le sang . Dans les autres cas les urines sont normales alors qu'il existe un pic gamma M. Lambda dans le sang (tableau XL), 5 de ces 6 malades ont des lymphomes de BURKITT ce qui est logique puisqu'il s'agit d'une néoplasie B (voir chapitre 1) . On ne peut rien conclure de cette courte série mais la demande de cet examen nous paraît actuellement justifiée , (à condition de ne pas le demander devant une forme thoracique qui ne peut pas être B).

OBSERVATIONS	SANG	URINES	EVOLUTION
15	γ M Lambda	RAS	DCD 1 an
19	γ M Lambda	Bences-Jones Type Lambda	DCD Induction
25	RAS	Bences-Jones Type Lambda	DCD 7 mois
48	γ M Lambda	Bences-Jones Type Lambda	DCD avant Induction
49	γ M Lambda	non fait	DCD Induction
72	γ G Kappa γ G Lambda	Bences-Jones Type Lambda	DCD Induction

TABLEAU XL - IMMUNOELECTROPHORESES

— La recherche des marqueurs immunologiques sur un fragment de la tumeur initiale est également justifiée, mais lorsqu'on dispose déjà de l'histologie, (ce qui représente près de la moitié des malades

N° Observations	Prélèvements	Sérum Polyvalent	Ig G Ig M Ig A	Récepteur pour le complément	sérum anti B	Sérum anti T	Interprétations
20	Ascite	0	0	0	?	?	Pas de marqueurs de membrane Sérum anti B non fait
22	Tumeur	+	95% Ig M	0			B
23	Liquide Pleural	0	0	?	?	?	Sérum anti B non fait
	Ganglion	0	?	?	?	0	
	Sang périphérique (9è mois)	41%	?	?	?	?	
24	T. Abdominale		100% Ig A				B
25	Moëlle		100% Ig A				B
26	Moëlle	32%	1g M 32%	?	+	—	B
28	Moëlle (après) Sang Périphérique (avant traitement)		26 % Rosettes Souris				?
			35 % Rosettes Souris				?
48	Ascite	32%	Ig G 15% Ig M 12%	—	—	—	B
49	Ascite		Ig M 96%	—	—	—	B

TABLEAU XLI - ETUDE IMMUNOLOGIQUE LYMPHOME DE BURKITT

pour un service spécialisé, puisque le diagnostic est fait le plus souvent en milieu chirurgical), une laparotomie et même une anesthésie générale dans ce seul but ne nous paraissent pas justifiées . Il faut noter que les tumeurs thoraciques sont presque toujours associées à un épanchement pleural (même s'il n'y a pas d'image thoracique), et les tumeurs abdominales à une petite lame d'ascite . La ponction sous anesthésie locale, permet de recueillir le matériel indispensable à cette étude dans 50 % des cas .

— Dans notre série, l'étude immunologique a été entreprise 17 fois (seulement), soit pour moins de 20 % des malades ; 9 fois, il s'agissait de lymphome de BURKITT, 6 fois il s'agissait de lymphoblastes B à immunoglobines de surface, ce qui correspond tout à fait aux résultats classiques (A. BERNARD 1979), 3 fois il n'y a pas de marqueurs de membrane mais le sérum anti B n'a pas été utilisé. L'examen est donc ininterprétable (tableau XLI).

— On a étudié 5 lymphomes à noyaux convolutés (tableau XLII) 4 sont bien des lymphomes T . L'étude ne tranche pas dans le dernier cas (pas de sérum anti T) .

LYMPHOMES A NOYAUX CONVOLUTES						
Numéro	Prélèvements	Rosettes E à + 4° C.	Rosettes E à 37° C.	Anti B	Anti T	Interprétations
61	Plèvre	88%	?	?	?	T
62	Moelle Ganglion Sang P	48% 97% 65%	69% 87% 5%		?	T
63	Ganglion	5%			?	Ininterprétable
64	Plèvre	97%	80%	—	+	T
64	Ganglion	97%	80%	—	+	T
65	Ganglion	81%	73%	?	?	T

TABLEAU XLII - LYMPHOMES A NOYAUX CONVOLUTES

— Enfin il reste 3 observations utilisables : l'une (observation n.72) a déjà été publiée (J. BERTOGLIO 1977) . Il s'agit d'un lymphome B considéré comme immunoblastique, ce qui n'a pas été confirmé avec le matériel d'étude dont nous disposons (classé «inclas-

sable») . Les deux autres concernent respectivement (Obs 101 et 102), une tumeur abdominale manifestement B (95 % IgM de surface sur la tumeur) et une tumeur médiastinale manifestement T (92 % Rosettes E à + 4° C).

Notre courte série ne fait que confirmer les résultats déjà cités de l'équipe de l'I.G.R. (A. BERNARD 1979). Il nous semble donc justifié de maintenir cet examen dans le bilan à condition que la recherche des sous populations B et T, soit entreprise . Si cela n'était pas fait autant renoncer à cet examen .

C/ Enfin, certains examens ont fait, nous semble-t-il, la preuve de leur inutilité, et il ne faut les demander que lorsqu'il y a un motif très précis pour le faire . Il s'agit (voir détails sur le tableau XLIII) :

Tomographies pulmonaires
Scintigraphie hépatique ou splénique
Fond d'œil
Electroencéphalogramme
Bilan coagulation
Biopsie de moëlle

TABLEAU XLIII - EXAMENS AYANT LA PREUVE DE LEUR INUTILITE
(à notre avis)

- du bilan de coagulation : il est normal 31 fois sur 31, ce qui est tout-à-fait comparable à la série de HARTMANN, où il y avait un examen anormal sur 45 (mais le malade avait une scepticémie à gram négatif) . (O. HARTMANN 1975) .

- de la scintigraphie hépatique ou splénique . Elle a été faite 16 fois . 7 sur 16 sont pathologiques, mais elle n'apporte jamais de renseignements autres qu'une confirmation des résultats de l'examen clinique .

- du transit oesogastrique qui a été fait 8 fois en préopératoire et 5 fois dans le cadre du bilan, alors qu'il y avait une tumeur palpable cliniquement .

- du fond d'œil qui est normal 25 fois sur 25 .

- de la vitesse de sédimentation qui est supérieure à 20 % dans 60 % des cas, mais qui ne fait que traduire le syndrome inflammatoire ou l'anémie déjà décelée par la numération .

- de l'électroencéphalogramme qui est normal 15 fois sur 24 (62,5 %) . Lorsqu'il est anormal, il met en évidence un ralentissement du rythme de base dont la signification est inconnue et qui ne change en rien les indications thérapeutiques .

- les tomographies pulmonaires (qui sont faites dans 22,7 % des cas) (25 fois : 20 fois elles ne font que confirmer une image évidente sur la radiographie de face ou de profil , 5 fois elles sont faites car «il y a un doute» sur la radiographie simple . Dans ces 5 cas, elles sont normales).

- de la biopsie de moelle . On admet depuis le travail de HARTMANN déjà cité qu'elle n'est pas utile puisque sur 38 examens faits chez 82 malades, il n'y avait que 5 examens anormaux qui ne faisaient que confirmer le résultat du myélogramme . Notre travail confirme cette impression puisque 12 malades sur 14 ont une biopsie normale (85,7 %). Un malade a une biopsie pathologique, mais il s'agit probablement d'une atteinte de contiguité (observation 63) . On est en droit cependant de retenir contre l'inutilité de l'examen l'observation n° 42, où il y avait 2 myélogrammes normaux et où la biopsie est pathologique (60 % d'éléments) . Mais si l'on ajoute nos malades à ceux d'HARTMANN, cela représente une information pour 52 examens (2 %) . Cette information «fait passer» la malade du stade III au stade IV ce qui (actuellement) ne modifie pas la thérapeutique . Compte tenu du désagrément causé par cet examen, il nous semblerait logique de continuer à le pratiquer si l'enfant est anesthésié pour une autre cause et de le supprimer dans les autres cas . On peut supposer cependant que dans l'avenir les indications fréquentes d'autogreffe de moëlle vont redonner de l'intérêt à cet examen.

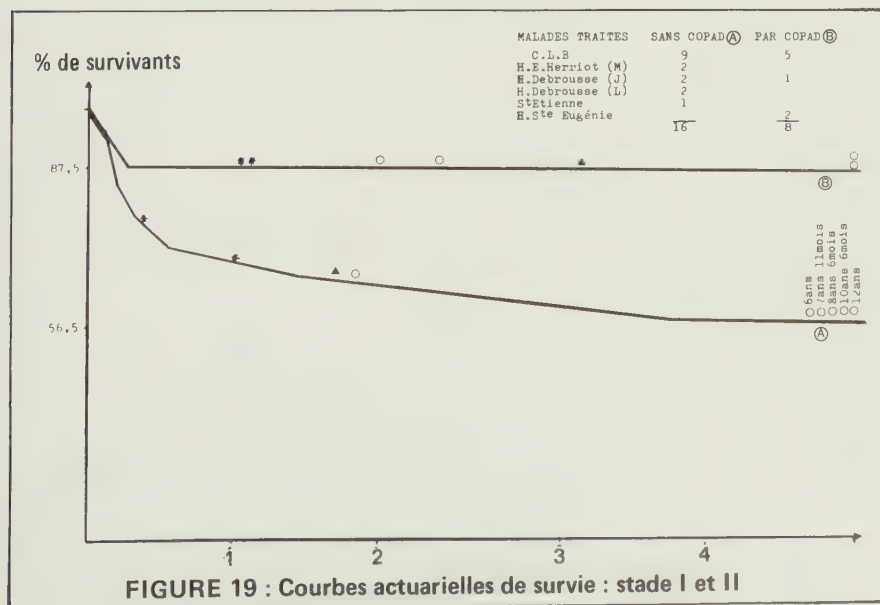
D / Le problème de la recherche clinique doit être abordé pour terminer ce chapitre consacré au bilan initial. Il nous paraît justifié de pratiquer des examens dans le but d'apporter une réponse à un problème précis avec plusieurs réserves :

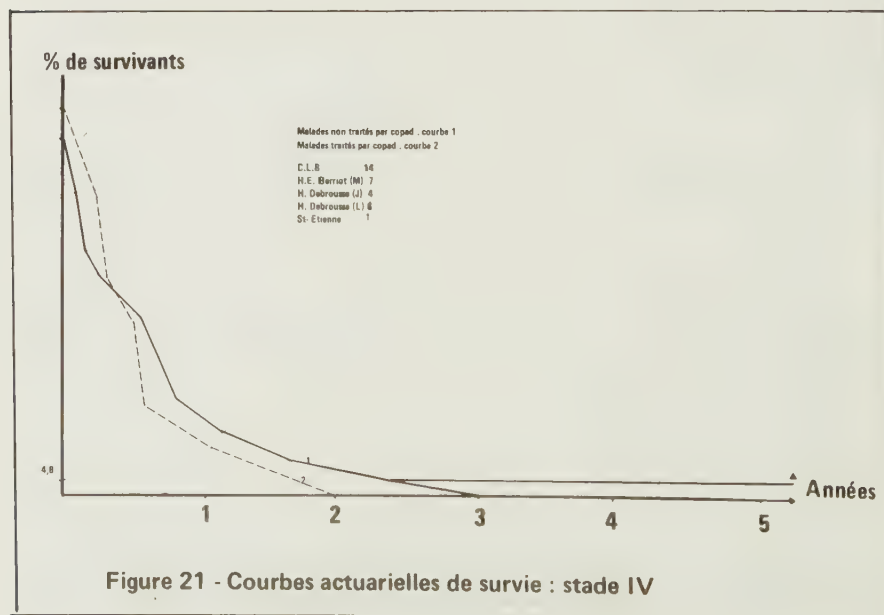
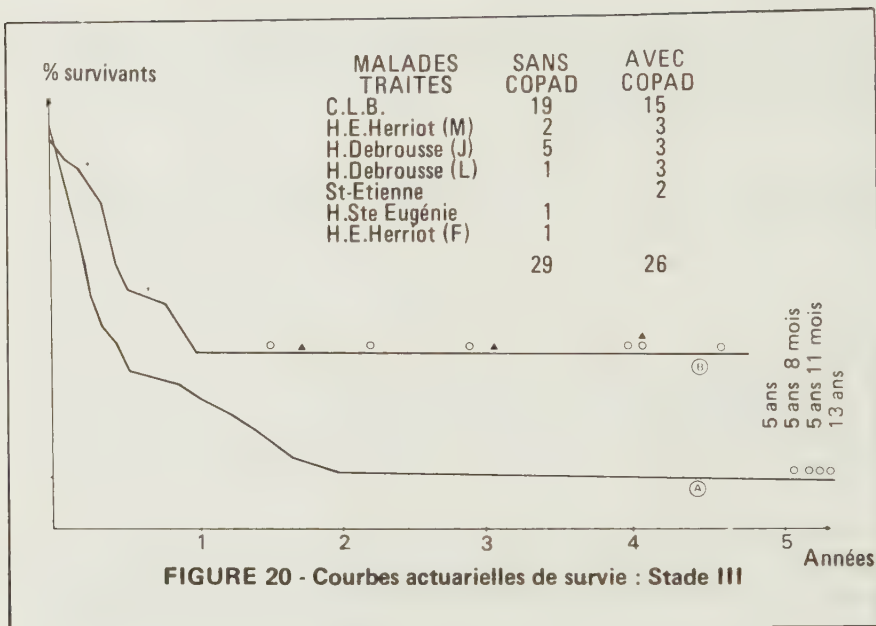
a) ces examens ne doivent jamais retarder le traitement . Une anesthésie générale ne doit pas être indiquée dans le seul but de les faire .

b) ils doivent s'intégrer dans un travail prospectif précis du service considéré .

Ce problème semble actuellement dominé par l'étude immunologique des cellules tumorales et la pathogénie du lymphome de BURKITT dont nous reparlerons longuement (voir chapitre 3) .

Si l'on analyse les figures 19 à 21 on s'aperçoit que ce bilan initial permet de classer les malades en 4 groupes précis pour lesquels nous allons maintenant apprécier les résultats de la thérapeutique, en analysant successivement les résultats de la chimiothérapie et ceux des autres thérapeutiques.





Les résultats de la chimiothérapie qui sont indiqués sur les 3 courbes actuarielles ci-contre suggèrent à notre avis plusieurs commentaires :

- Sur chacune des courbes est figurée la survie des malades par le protocole COPAD et par les «autres» protocoles (courbes B et A respectivement) . Le terme COPAD ne correspond pas exactement au protocole utilisé à l'Institut GUSTAVE ROUSSY (GOUT - LEMERLE 1976, tableau XLIV), mais à une modification qui est

CHIMIOTHERAPIE INDUCTRICE DE LA REMISSION	
(tous stades)	
↑ C O P AD ↓ PHASE INITIALE	CYCLOPHOSPHAMIDE IV 12 mg/kg/24 h 1.2.3.4.
	VINCRIStINE IV 1,5 mg/m ² J 1 7
	PREDNISONE per os 100 mg/ m ² J 1.2.3.4.5
	AD ADRIAMYCINE IV 60 mg/m ² J.2
2 ou 3 CYCLES SEPARES PAR 7 à 14 JOURS	
PROPHYLAXIE NEURO-MENINGEE	
(stades 1 exceptés)	
- RADIOTHERAPIE : Enveloppes méningées de l'encéphale et de la moëlle	
Jusqu'à G2 2 400 rads en 18 jours	
- CHIMIOTHERAPIE INTRA-RACHIDIENNE :	
METHOTREXATE ** 15 mg.m ²	
HYDROCORTISONE 30 mg/m ² 4 injections à 4 jours d'intervalle	
CHIMIOTHERAPIE COMPLEMENTAIRE	
V	VINCRIStINE IV 1,5 mg/m ² J 1 28..... 35
C	CYCLOPHOSPHAMIDE IV
	ou IM 10 à 15 mg/kg 28.2.9.3.0.31.32.33.34
	ou per os
AD	ADRIAMYCINE* IV 60 mg/m ² J.2
NOUVEAU CYCLE AU JOUR 63	
DUREE TOTALE DU TRAITEMENT	
12 à 30 mois selon les stades	
* Adriamycine : dose totale à ne pas dépasser 550 mg/m ²	
** Ledertrexate : exclusivement pour les injections I.R	
TABLEAU XLIV - PROTOCOLE COPAD (d'après GOUT LEMERLE 1966)	

détaillée sur le tableau XLV . Si on compare la posologie de chaque drogue pour l'ensemble du traitement d'attaque, on s'aperçoit qu'elle est équivalente pour la Vincristine et la Cyclophosphamide, légèrement supérieure dans le protocole lyonnais pour l'Adriamycine (225 mg/m² contre 180 mg/m²) et un peu inférieure toujours pour le protocole lyonnais en ce qui concerne la Prednisone (1260 mg/m² contre 1500 mg/m²). La seule originalité de la modification lyonnaise concerne l'introduction initiale d'un «faux COPAD», qui permet de tester la chimiosensibilité du malade et surtout d'éviter

ATTAQUE

1) «faux Copad»

J 1 ONCOVIN 1,5 mg/m²
J 2 et 3 ENDOXAN 150 mg/m²
J 1 - J 6 PREDISONE 60 mg/m²

2) Véritable attaque à J 6

J 1 ONCOVIN 1,5 mg/m²
J 2 ADRIAMYCINE 75 mg/m² 10 mg/m² MTX I.R.
J 3 - J 4 ENDOXAN 300 mg/m²
J 1 - J 5 PREDNISONE 60 mg/m²

3) Le plus tôt possible

(en général 15 à 17 jours après le traitement précédent)
2 à 3 cures identiques à celles de l'attaque

CONSOLIDATION (après 2 mois 1/2 de traitement environ)

- 1 - Prophylaxie neuro-méningée → C2 (2400 Rads) 6 PL MTX 10 mg/m²
Avec ENDOXAN 600 mg/m² et ONCOVIN 1,5 mg/m² tous les 15 jours
- 2 - 4 cures identiques à l'attaque jusqu'à la dose totale de 500 mg.m²
d'ADRIAMYCINE (7^e au 9^e mois selon les cas)

ENTRETIEN

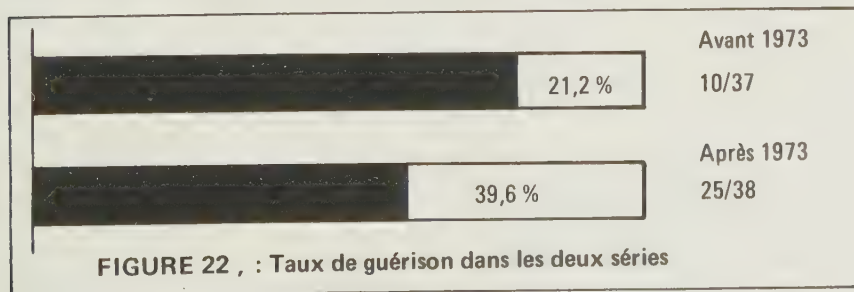
ONCOVIN 1,5 mg/m² J 1
ENDOXAN 300 mg/m² J 2 - J 3 tous les 15 jours pendant 24 à 36 mois selon les cas .

TABLEAU XLV - PROTOCOLE COPAD modifié (M. BRUNAT-MENTIGNY)

les troubles métaboliques graves. Le terme «non COPAD» (courbe A) correspond à des protocoles thérapeutiques différents . Pour 3 malades (4,5 % de cet ensemble) il s'agit d'une chimiothérapie lourde, différente du COPAD (observation n.64, LSAL2, et 63 et 65 L 10 M), et pour les autres malades (63 malades) dans la plupart des cas, il s'agit de la série historique, c'est-à-dire des malades dont le traitement a débuté avant 1973 . Il est difficile de regrouper l'ensemble qui a permis cependant de préciser les points qui ont servi de bases au traitement actuel . Pour être schématique, on peut dire que ces malades ont reçu une monochimiothérapie à faibles doses, associée à la radiothérapie avant 1968 . Entre 1968 et 1973, la radiothérapie des localisations tumorales visibles, était poursuivie et les enfants recevaient en général une association Endoxan—Oncovin tous les 15 jours pendant 2 ans .

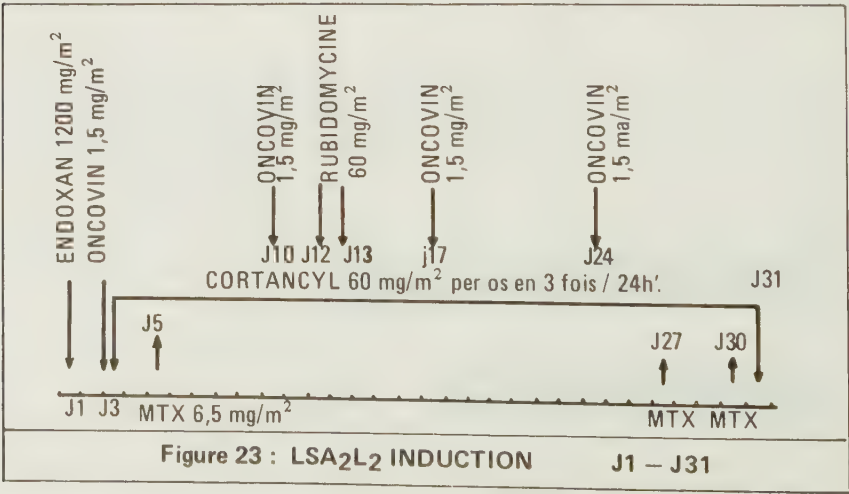
- *Avec les méthodes dites «historiques»*, le taux de guérison, tous stades réunis pendant cette période, est de 21,2 %, ce qui est tout-à-fait comparable aux autres séries publiées pendant la même période (M. GOUT-LEMERLE 1975, 1976 - R. JENKIN 1975) . Les guérisons obtenues sont dues essentiellement aux traitements locaux (chirurgie et radiothérapie), et la part de la chimiothérapie qui n'est pas chiffrable, est probablement très faible . Il faut noter que le taux d'obtention de la rémission complète (68 %) est par contre très supérieur à ce qui est généralement observé dans la littérature (autour de 40 % pour cette période) . Nous n'avons pas d'explication à cette constatation .

- *Avec la polychimiothérapie* le taux de guérison tous stades réunis pendant la période 1973-1979, est de 39,6 % . La différence avec notre série historique est très significative ($p < 0,05$) et elle apparaît à l'évidence sur la figure 22. Il faut souligner que dans



la très grande majorité des cas, c'est la chimiothérapie seule qui est responsable cette fois de cette évolution favorable . La rémission complète est obtenue dans 72,5 % des cas. Mais trois malades sont morts à l'induction et deux dans les suites immédiates de la chirurgie . Ceci est tout-à-fait inhabituel (puisque 9,8 % des malades de ce groupe sont morts pour une de ces deux raisons) . Si on élimine ces malades (dont nous reparlerons), on obtient un taux de rémission complète de 80,4 %, qui reste inférieur à celui obtenu à l'Institut GUSTAVE ROUSSY pendant la même période (environ 90 % C. PATTE, communication personnelle). Il est extrêmement difficile de comparer cette série à une autre population de malades, puisque les malades de GOUT-LEMERLE correspondent en fait à une série d'avant 1974(M.GOUT-LEMERLE1976) et que c'est le cas de presque toutes les séries récentes de la littérature (par exemple M. GASPARINI 1979 rapporte des malades traités entre 1968 et 1975) . Les seules séries auxquelles notre travail peut être comparé, sont à notre connaissance celle de l'Institut Gustave ROUSSY (non publiée), celle de WOLLNER et celle du service de Pédiatrie de Houston (N. WOLLNER 1978, M. SULLIVAN 1978) .

- Les nombreuses publications de WOLLNER concernent une population de malades suivis entre 1975 et 1978 et qui sont traités par le protocole LSA2L2 . (S. WOLLNER 1976 1 et 2 1977, 1978 et 1979). Le protocole est détaillé sur les figures 23 à 25 et le tableau XLVI. Il est très proche du protocole L2 utilisé à LYON pour traiter les leu-



2400 Rads S.N.C.

5 PL METHOTREXATE 6,5 mg/m²

J54



2 PL

Asparaginase
60 000 U/m²

J61



2 PL

J69 J70



1 PL

3 jours après de dernier MTX

BNCU 60 mg/m²FIGURE 24 - LSA₂L₂ Prophylaxie neuroméningée

J54 - J82 (environ)

CYTOSINE
150 mg/m²

J2

J3

J4

J5



J8

J9

J10

J11

J12



J15

J16

J17

J18

J19



J1

LANVIS 75 mg/m² per os (8 h après CA)

J19

FIGURE 25 - LSA₂L₂ CONSOLIDATION - Début à J34 (4 jours de repos)
J34 - 53

LSA2 L2 ENTRETIEN	
CURE 1	Thioguanine 300 mg/m ² p o J 1 à J 4 Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV J 5 15 jours de repos
CURE 2	Hydroxyuree 2400 mg/m ² p o J 1 à J 5 Rubidomycine 45 mg/m ² IV J 5 15 jours de repos
CURE 3	Méthotrexate 10 mg/m ² p o J 1 à J 4 B C N U 60 mg/m ² J 5 15 jours de repos
CURE 4	Aracytine 150 mg/m ² IV J 1 à J 4 Vincristine 1,5 mg/m ² IV J 5 15 jours de repos
CURE 5	PL Méthotrexate 10 mg/m ² J 1 et J 5 15 jours de repos

TABLEAU XLVI - LSA2 L2 ENTRETIEN

cémies aigües lymphoblastiques graves et dont les résultats ont été récemment rapportés (G. SOUILLET 1979) . Les résultats de WOLLNER sont détaillés sur la figure 26 . Le taux de survie globale est de 73,6 %, mais SULLIVAN avec le même protocole et 32 malades (M. SULLIVAN 1978), n'obtient une survie globale que de 46,8 % ce qui est tout

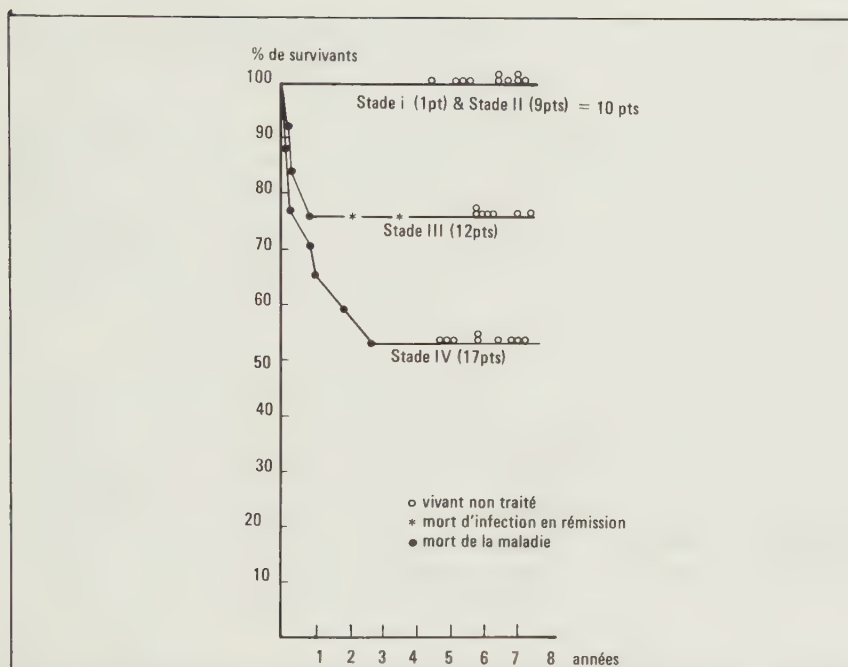


FIGURE 26 - Résultat du protocole LSA2 L2 dans la série de WOLLNER (39 patients)

juste supérieur aux résultats du COPAD sans que la différence ne soit significative ($p < 0,05$). On pourrait apporter de nombreuses critiques à la série de WOLLNER dont les principales sont :

- la proportion très inhabituelle de formes nodulaires (13,7 %)
- le trop faible nombre de stade III (30,2%), alors que l'on sait que c'est le groupe qui dans toutes les séries est le plus important, (50 % dans notre série par exemple) .
- au contraire 46,5 % des malades sont considérés comme des stades IV, ce qui est très supérieur à toutes les séries de la littérature (26,9 % dans notre série par exemple).

WOLLNER a répondu elle-même à la majorité des critiques dans un article récent (N. WOLLNER 1979) :

- le même pathologiste (P.H. LIEBERMAN) a une nouvelle fois revu les lames et le pourcentage des formes nodulaires passe de 13,7 % à 3,4 %.

- la majorité des malades de stade IV tels qu'ils avaient été initialement rapportés pouvaient faire évoquer des formes leucémiques de bon pronostic . WOLLNER apporte dans cet article un certain nombre d'arguments contre cette hypothèse . Il nous semble que le nombre particulièrement élevé de formes osseuses et le petit nombre de stades III font de cette série un ensemble discutable essentiellement par le fait qu'elle n'est pas comparable aux autres séries de la littérature . Sans aller jusqu'à dire avec EVANS que seuls 30 % des malades ont des lymphomes de mauvais pronostic (A. EVANS 1977), il faut probablement atténuer la valeur des résultats publiés .

Il nous semble que l'étude de WOLLNER suggère cependant une plus grande efficacité de son protocole dans les formes pulmonaires . En effet, sur 9 malades, 8 sont vivants avec un recul allant de 3 ans à 5 ans et 9 mois, (N. WOLLNER 1978). Le nombre de malades est bien sûr très faible, mais si l'on y ajoute ceux de SULLIVAN, 14 malades sur 21 sont vivants sans signes évidents de la maladie à 2 ans 5 mois (M. SULLIVAN 1978). Ce pourcentage de 66,6 % de survivants est très supérieur à ce que l'on peut obtenir par le COPAD (par exemple 1 malade sur 11 dans notre série 9,09 %). Par ailleurs l'étude très objective de SULLIVAN signale un taux de rémission particulièrement faible dans les lymphomes de BURKITT (12,5%, mais il n'y a que 8 malades). Un dernier problème se pose avec le LSA2L2, c'est celui de la manière dont il faut utiliser la Cytosine, puisque ce mode d'utilisation n'est précisé dans aucune publication.

Nous avons personnellement écrit à deux reprises au Docteur WOLLNER, sans recevoir de réponse. 3 de nos malades ont reçu le LSA2L2, (observations 21, 25 et 64). Un seul a reçu le protocole complet, il est vrai avec une certaine prudence (en utilisant l'habitude lyonnaise du traitement «d'essai») . Il n'a jamais été possible de donner la Cytosine 15 fois de suite en 21 jours comme prévu et le malade est pourtant mort d'aplasie pendant cette période de consolidation (il était en rémission - observation 64) . Le malade de l'observation 25 a reçu l'attaque du COPAD et la consolidation du LSA2L2. Il a fait après la 10ème injection de Cytosine (150 mg/m² en I.V. sur 24 heures) une aplasie très profonde qui a duré 25 jours et qui a nécessité de nombreuses transfusions de globules blancs et de plaquettes et une polyanthibiothérapie, pendant 20 jours . Enfin, le malade de l'observation 21 est vivant, mais il a reçu l'attaque du COPAD, puis l'attaque

et la consolidation du LSA2L2 . La Cytosine a été parfaitement bien supportée .

L'expérience lyonnaise avec ce protocole est donc très mince. Il nous semble que l'expérience de SULLIVAN ne plaide pas pour de nouveaux essais sauf peut-être pour les formes pulmonaires . La Cytosine pourrait être alors, soit réduite de 1/3 en intra-veineux sur 24 heures comme le propose SULLIVAN (M. SULLIVAN 1978) soit administrée en intra-veineux sur 1 heure, ce qui nous paraît discutable compte tenu du métabolisme de la drogue (KENIS 1979) .

Notre série, d'après 1973, peut donc être discutée seulement à la lumière de l'expérience acquise pendant la même période et avec le même protocole, par l'équipe de l'IGR . Cette série n'est pas encore publiée, mais on peut dire que nos résultats sont comparables pour les stades I, II et III . Par contre, si les résultats de l'Institut GUSTAVE ROUSSY restent mauvais pour les malades du stade IV, ils sont très supérieurs aux nôtres, (C. PATTE, communication personnelle). Nous sommes donc autorisés à conclure dans les 3 premiers cas et il faut nuancer un peu nos résultats pour les stades IV .

Nous reproduisons à nouveau nos résultats en les limitant aux malades ayant reçu une polychimiothérapie . Pour les stades I et II (figure 27), 1 seul malade sur 8 est décédé (observation n.75) . II

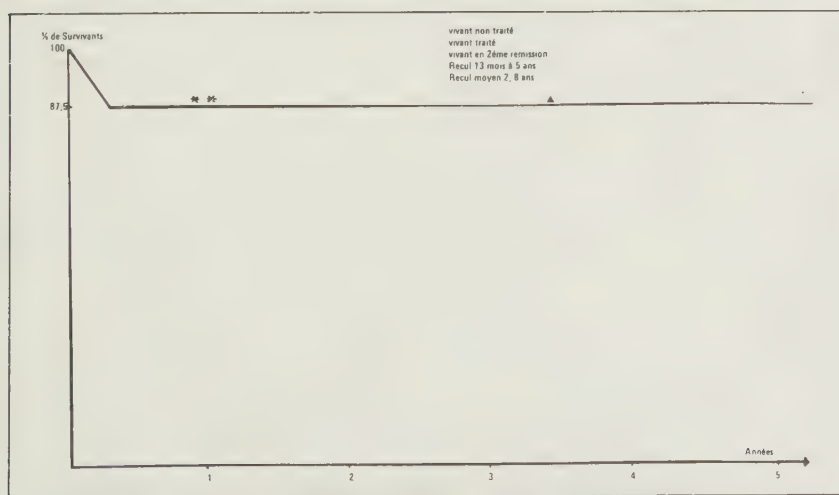


Figure 27 - Courbe actuarielle de survie - stade I et II traitée par COPAD 1974-1979 - 8 malades -

s'agissait d'un stade I indiscutable (lymphographie négative) . Il est mort rapidement par envahissement médullaire et a été considéré par le Professeur MATHÉ comme un immunoblastique. On peut retenir, si l'on tient compte de la série de l'Institut GUSTAVE ROUSSY, que le pronostic des stades I et II est bon, mais qu'on ne peut pas actuellement reconnaître parmi ces malades le petit pourcentage qui va évoluer défavorablement (C. PATTE communication personnelle). Notre opinion est que cela ne justifie pas une polychimiothérapie intensive pour tous les malades de ce groupe . Cette opinion peut être discutée (N. WOLLNER 1979) . Pour les stades III (figure 28) le plateau est actuellement à 42,4 % mais deux malades sont encore sous traitement et 3 malades «au plateau» ont rechuté. L'un de ces malades (observation n.68) a une histoire tout-à-fait exceptionnelle puisqu'il a rechuté après 3 ans et 4 mois, sous la forme d'une lésion polypoïde du conduit auditif externe strictement isolée .A notre connaissance, il n'y a que 3 cas semblables dans la littérature qui sont en réalité des tumeurs de l'oreille moyenne avec protusion sous forme de polype dans le conduit auditif externe (M.MALIK 1976) . Ce malade est actuellement en seconde rémission

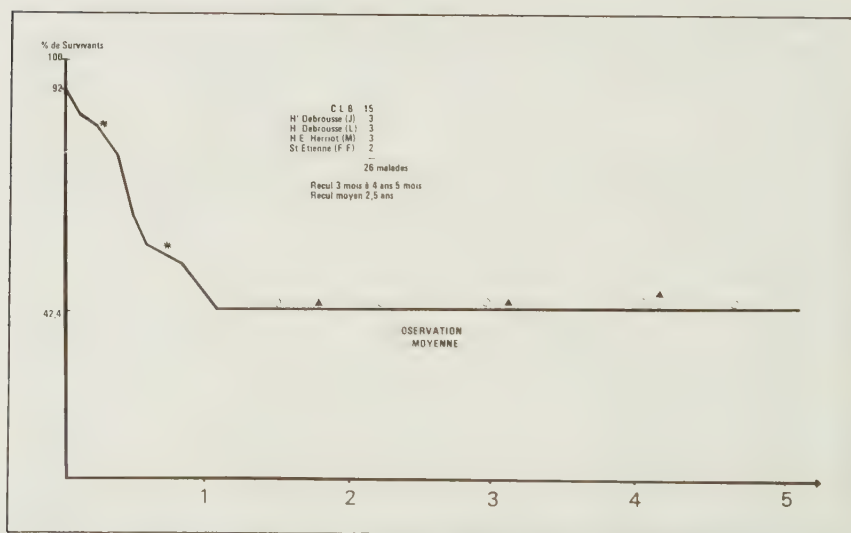


Figure 28 - Courbe actuarielle de survie stade III - Protocole 1975-1979

depuis un an et 7 mois . Les deux autres malades (observations 82 et 99), nous paraissent par contre avoir des chances de survie limitées, ce qui donnerait un plateau «définitif» à 34,6 % . Pour les stades IV enfin, nous n'avons pas reproduit la figure 21 qui indiquait que tous les malades traités par le COPAD dans ce groupe sont morts.

Nous avons déjà dit que l'expérience lyonnaise du LSA2L2 était décevante . Avant de conclure cette étude sur les résultats de la chimiothérapie, il faut signaler que deux malades ont reçu le protocole LXM de CLARKSON plus ou moins modifié (Z. ARLIN 1978) (observations 65 et 51) . Ce protocole est un protocole de traitement des leucémies aiguës et des lymphomes de l'adulte et n'avait jamais été utilisé à notre connaissance chez l'enfant . Le détail est schématisé sur la figure 29. Ce protocole a donc été utilisé deux fois . L'observation 65 concerne une fillette de 3 ans 7 mois, qui présentait un lympho-

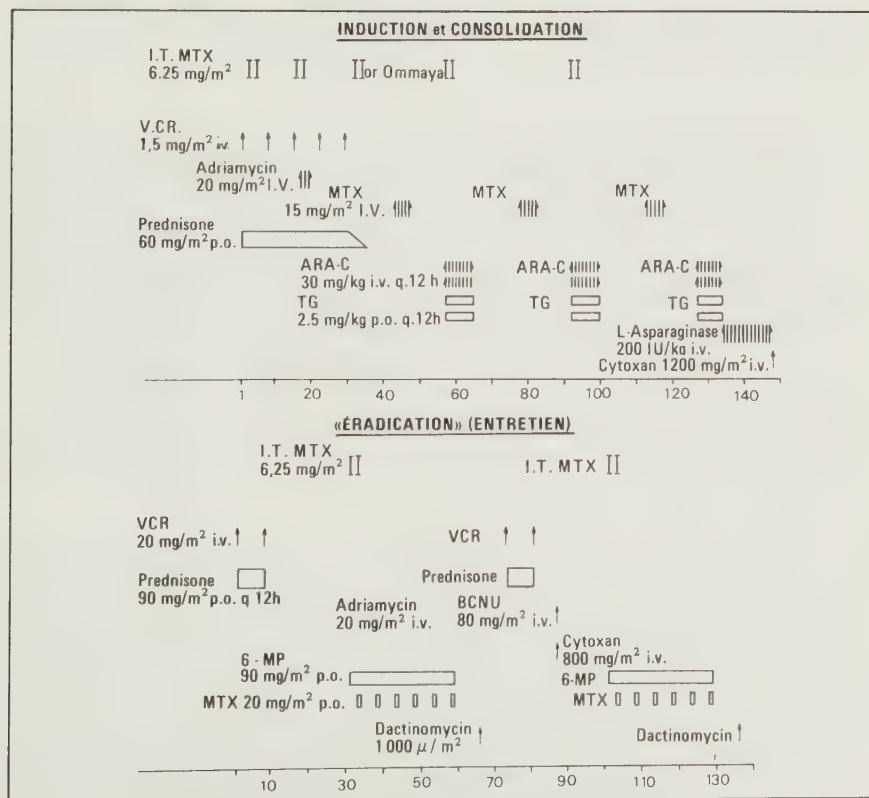


Figure 29 : Protocole L10 de CLARKSON (ARLIN 1978)

me stade III d'emblée très étendu : atteinte thoracique et abdominale. Il s'agissait histologiquement d'un lymphome lymphoblastique à noyaux convolutés. Le protocole LXM est employé mais la Prednisone est remplacée par la Dexaméthazone. L'enfant a fait une encéphalopathie hypertensive avec plusieurs crises convulsives, qui a cédé à l'arrêt du **Dexaméthasone**. **Les épisodes d'aplasie furent extrêmement nombreux** ce qui a entraîné une grande dénutrition, mais la rémission complète est obtenue et l'enfant est décédée au 5ème mois, en rémission au décours d'un épisode d'aplasie. L'observation 51 concerne un lymphome de BURKITT Stade I pour lequel une chimiothérapie de ce type est extrêmement discutable. Il nous semble, pour conclure, que ce protocole pourrait éventuellement être testé dans les rechutes, voire dans les stades III et IV, à l'exception du BURKITT, mais qu'il ne s'agit sûrement pas d'un protocole à utiliser d'emblée dans la majorité des cas.

La place des autres armes thérapeutiques est assez difficile à apprécier tant la chimiothérapie a pris d'importance. On peut dire toutefois :

- *que la chirurgie a finalement peu d'indications dans le cadre des LMNH (D. PELLERIN 1980).* Elle est directement responsable du décès dans 3 observations (n.24, 48 et 49). L'un des malades (observation n.24) par exemple avait une énorme tumeur abdominale et une ascite cliniquement évidente. Il aurait suffi de la ponctionner pour faire le diagnostic. L'intervention pourtant limitée à une simple biopsie avec évacuation du liquide d'ascite a été suivie (alors que le malade s'était réveillé) d'un décès brutal dans un tableau évoquant l'embolie pulmonaire massive (G. LENOIR 1979). L'histoire du malade n. 48 est strictement identique. Nous ne voulons pas ici détailler le problème des indications chirurgicales qui pourraient faire l'objet à elles seules d'une thèse. Il faut retenir pourtant :

- *que la chirurgie peut être première, si le malade se présente avec une symptomatologie trompeuse (type invagination). Dans ces cas, le plus souvent, il faut faire une simple biopsie et ne pas essayer de faire une chirurgie de réduction (D. PELLERIN 1980).* L'observation n.78 illustre parfaitement les dangers d'une chirurgie trop étendue : l'enfant s'est présenté initialement avec une masse latéro-ombilicale droite. Il s'agissait en fait d'un lymphome du colon droit. Il a été pratiqué une hémicolectomie droite, un

curage des ganglions satellites de l'artère et de la veine mésentérique, un curage le long des vaisseaux iléaux et des ganglions aorto-iliaques, une lymphadénectomie de tout l'axe iliaque interne et externe, un curage le long du tronc coeliaque et une résection du grêle. 3 semaines plus tard à l'entrée dans le service, l'enfant qui venait juste de cicatriser présentait une récurrence locale manifeste. Il a été mis facilement en rémission par le COPAD, mais il est mort en rémission d'une diarrhée profuse en relation avec la résection du grêle.

- que dans les autres cas, les indications de la chirurgie sont pratiquement nulles puisqu'il est exceptionnel qu'on ne dispose pas d'un ganglion périphérique, d'une lame d'ascite ou d'un petit épanchement pleural qui suffisent au diagnostic.

Un seul groupe de malades pose le problème du rôle curateur éventuel de la chirurgie (M. BRUNAT-MENTIGNY 1980). Il s'agit des stades II abdominaux de MURPHY. Sept malades répondent à cette définition (observations n° 5, 9, 21, 30, 50, 108, 109). Pour 4 malades, il est précisé que les ganglions satellites prélevés étaient normaux. Pour 2 malades on ne peut pas retrouver de détails sur l'anatomie des ganglions pourtant prélevés. Enfin, pour une malade, (observation n.108), on a la preuve de l'envahissement ganglionnaire mais aussi de l'exérèse complète. Tous les malades sont vivants (figure 30). Notre petite série n'a évidemment aucune valeur statistique, mais elle pose la question. Une observation ré-

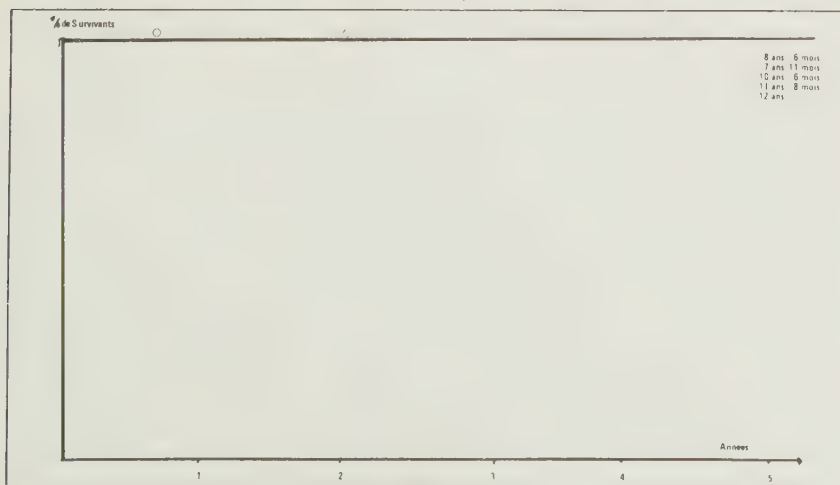


Figure 30 - Stade II Abdominaux

cente du service de pédiatrie du Centre Léon BERARD mérite d'être signalée dans le sens de ce qui n'est qu'une hypothèse . Il s'agit (dossier n. 4280, 1979), d'une petite fille de 6 ans, dont l'histoire débute en Janvier 1979, par des épisodes subocclusifs à répétition. Elle fera au total 8 épisodes de ce type avant d'être opérée à Alger d'une tumeur du grêle de la taille d'une mandarine . L'exérèse est complète . Il s'agit d'un lymphome de BURKITT, associé au virus Epstein—Barr (VEB) . Lorsque l'enfant nous est adressée en Novembre 1979, 5 mois se sont écoulés depuis l'intervention, et elle n'a reçu aucun traitement . Un bilan complet ne retrouve aucune trace de la maladie et on décide de faire un «new look» chirurgical, qui ne retrouve aucun élément anormal . Actuellement, après 8 mois d'évolution, l'enfant va parfaitement bien et n'est pas traitée. Ce petit groupe de malades (6,3 % de notre série) est composé de 3 filles sur 7, ce qui est en contradiction avec le sex ratio . Ni l'âge ni le type de traitement ne peuvent réunir ces malades dont le seul point commun est l'existence d'une petite tumeur et une exérèse complète . Ils posent le problème de l'existence de rares formes chirurgicales sans que l'on puisse actuellement affirmer quoi que ce soit compte tenu du petit nombre de malades .

On peut retenir qu'il n'y a pas d'indication de chirurgie réductrice dans les LMNH, dès que la masse tumorale dépasse la taille d'une orange et/ou dès que la tumeur est étendue à plusieurs sites de l'abdomen .

La radiothérapie est de moins en moins utilisée pour traiter la tumeur initiale. Il est difficile à la lumière de cette série ou de la littérature de se faire une idée de ses indications . La figure 31 montre que la chimiothérapie est supérieure à la radiothérapie pour le traitement initial de la maladie ($p < 0,05$) . La courbe A, en effet, correspond pour la plupart des malades à notre série historique où la radiothérapie était utilisée comme traitement d'attaque principal (en général de 3500 et 4500 Rads sur la tumeur en 5 séances hebdomadaires de 200 Rads) . Certains de ces malades ont reçu ensuite de la chimiothérapie, mais jamais de polychimiothérapie . Le contraste s'accuse encore avec la courbe B (protocole COPAD sans radiothérapie), si l'on signale que 4 malades sont en rechute au plateau de la courbe A contre un seul sur la courbe B . De plus, de trop nombreux malades sont morts dans notre série de troubles métaboliques (8,82 %),

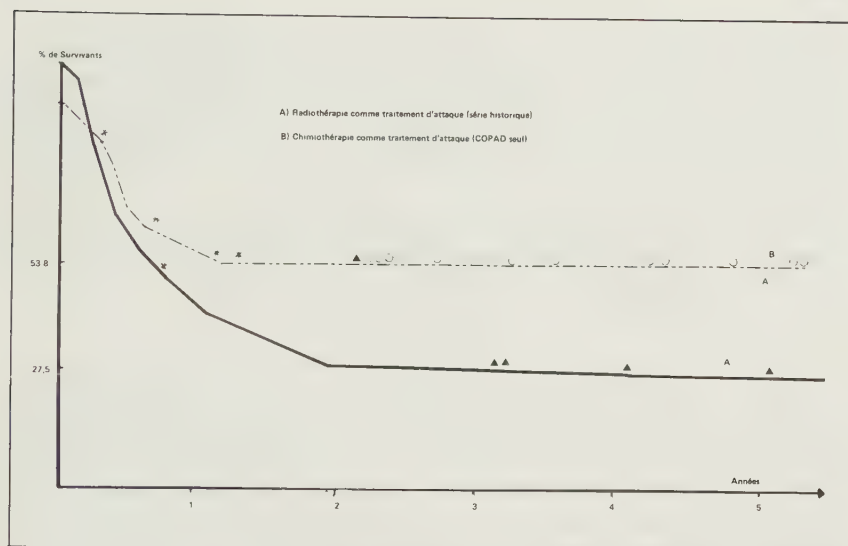


Figure 31 - Comparaison de la survie moyenne

ce qui désavantage encore la courbe B. Il est donc évident que la radiothérapie seule n'est pas suffisante pour obtenir la rémission complète et surtout pour la maintenir. On ne trouve pas une seule série pédiatrique actuelle qui utilise la radiothérapie dans le traitement d'attaque, bien qu'il soit courant chez l'adulte d'obtenir une guérison par l'irradiation seule, dans 40 à 50 % des cas pour les malades des stades I et II (B. HOERNI 1977).

De nombreux auteurs dans la littérature pédiatrique ont par contre défendu l'utilisation de la radiothérapie sur la tumeur résiduelle après 2 ou 3 cures de chimiothérapie (M. GOUT-LEMERLE 1976, N. WOLLNER 1978, S. CARABELL 1978). L'observation n. 63 de notre série plaide en faveur de cette attitude puisque l'enfant n'était pas en rémission après 4 COPAD (lymphographie restant pathologique) et que c'est la radiothérapie (3500 Rads) abdominale qui a entraîné la rémission complète. Un cas tout à fait similaire est rapporté par CARABELL (S. CARABELL 1976), et il semble donc logique d'utiliser la radiothérapie. Cependant 42,3 % des cas concernent, dans notre série, une masse abdominale résiduelle et il nous semble qu'on pourrait trouver là plutôt une indication de chirurgie secondaire type «new look», qui pourrait cette fois être une chirurgie

gie à visée éradicatrice . 30,7 % des malades qui ne sont pas mis en rémission complète ont une masse médiastinale résiduelle dans notre série et WOLLNER par exemple plaide dans ces cas pour l'utilisation de la radiothérapie (N. WOLLNER 1978) . La principale objection que l'on peut faire à cette attitude tient au fait que l'Adriamycine est une des drogues les plus efficaces dans le traitement des LMNH. Si l'on irradie le médiastin, il faudra diminuer la posologie de ce médicament, ce qui est à priori peu souhaitable . Le débat à ce sujet n'est donc pas tranché .

Par contre, plus personne ne discute de la nécessité d'une prophylaxie du système nerveux central dans la majorité des cas. (M. GOUT-LEMERLE 1976, M. GASPARINI 1979, N. WOLLNER 1978 C. CARABELL 1978). S'il le fallait, notre série (tout-à-fait comparable à celle de CARABELL), viendrait en apporter une nouvelle preuve . En effet, 22 patients ont eu une prophylaxie neuroméningée . Il n'y a eu dans ce groupe aucune rechute méningée . Il faut noter cependant que dans ce groupe parmi les malades décédés 31 % avaient un envahissement du liquide céphalorachidien à la phase terminale. Dans le groupe des malades n'ayant pas reçu de prophylaxie neuroméningée (88 patients), 9 ont fait une rechute méningée isolée (10,2 %) . Il est vrai que pour 7 malades sur 9, cette rechute est survenue avant la fin du 3ème mois et pour la majorité (4/7), avant 1 mois 1/2, c'est-à-dire avant qu'on ne commence de toute façon la prophylaxie . C'est pour cette raison qu'il faut pratiquer au début (surtout dans les BURKITT), 3 ou 4 injections intra rachidiennes de Méthotrèxate avant la fin de l'induction . D'ailleurs avec cette modalité de traitement il n'y a eu qu'une rechute méningée précoce pour plus de 60 leucémies aiguës lymphoblastiques traitées à Lyon depuis 4 ans (N. PHILIPPE, communication personnelle). L'accord est donc fait pour pratiquer quatre ponctions lombaires au moment de l'induction et une prophylaxie neuro-méningée à 2400 Rads jusqu'à C2, dès le début de la consolidation (C. CARABELL 1978). Cette série permet également de confirmer ce que plusieurs auteurs avaient suggéré, à savoir l'inutilité de la prophylaxie dans les stades I, (M. GOUT-LEMERLE 1976, C. CARABELL 1978, M. GASPARINI 1979). Nous y ajoutons volontiers les stades II abdominaux .

Enfin l'irradiation corporelle totale pourrait dans l'avenir, trouver une place dans la stratégie thérapeutique des formes graves, mais il s'agit seulement actuellement d'une voie de recherche en pédiatrie.

Pour être complet, il faudrait au moins citer l'immunothérapie, surtout expérimentée chez l'adulte il est vrai (G. MATHE 1978 (3), B. HOERNI 1976, F. CABANILLAS 1978) et dire un mot des espoirs soulevés par l'interferon. Ces résultats ne sont pas confirmés actuellement.

En conclusion, en dehors de la chimiothérapie le traitement est dominé par la radiothérapie indispensable pour la prophylaxie neuro-méningée. Les indications de la chirurgie étant très limitées.

Les inconvénients des différentes modalités de traitement doivent être connus :

- le COPAD peut s'accompagner au début du traitement de troubles métaboliques graves, qui sont parfaitement étudiés par LYNCH (R. LYNCH 1977). Dans notre série si on prend une définition très stricte (troubles métaboliques précoces), 2 malades sont morts de cette façon (Obs. 19 et 101). Cela représente 1,8 % des malades de la série, ce qui n'est pas excessif.

Il nous semble que si le traitement est débuté rapidement sous hyperhydratation, Zyloric et Uricase, les problèmes sont rares. Il faut bien sûr se méfier de ne pas trop hydrater le malade, car si la diurèse est réduite, il est évidemment inutile de surcharger le malade (observation n. 101).

L'inconvénient principal de cette polychimiothérapie est la dépression médullaire importante, qui s'observe après chaque cure vers le 10ème jour. Elle prédomine sur la lignée granuleuse, et s'accompagne dans 50 % des cas environ d'une hyperthermie, plus rarement d'aphtes buccaux qui empêchent alors toute alimentation. Une lymphopénie (souvent prolongée) s'observe également le plus souvent. Le taux des plaquettes est inférieur à 100 000 dans 20 % des cas seulement et les signes hémorragiques sont rares. Par contre, une anémie peu intense (autour de 8 g.) est fréquente et justifie souvent une transfusion de concentré globulaire. La chimiothérapie est responsable directement de la mort dans 7,2 % des cas de notre série (observations 16, 39, 60, 64, 65, 72, 103, 113).

En dehors de la dépression médullaire, l'alopécie est constante (Vincristine, Adriamycine surtout), et l'areflexie ostéotendineuse aus-

si (Oncovin) . Ces signes sont bien évidemment réversibles . Nous ne voulons pas discuter ici des risques de chaque drogue, mais signaler simplement que le malade de l'observation 114 (stade I), est actuellement vivant sans aucun signe de récurrence mais qu'il a une cardiomyopathie imputable à l'Adriamycine .

- La prophylaxie neuro-méningée est en général bien supportée surtout si l'on prend soin d'interrompre l'Adriamycine pendant cette période . Seul l'emploi du Méthotrexate peut entraîner alors des ulcérations buccales et/ou une épithélite du voile du palais qui cèdent à l'injection d'acide folinique (Folinate de Calcium) .

- En dehors de la phase initiale (7 à 8 mois) les enfants ne sont plus jamais hospitalisés puisque les réinductions (Oncovin—Endoxan) sont pratiquées soit dans la région où habite l'enfant, soit en hôpital de jour .

Telle est donc la thérapeutique des lymphomes malins de l'enfant, avec ses inconvénients . Cette analyse limitée de notre série avait pour but d'apprécier les résultats du traitement chez nos malades . Cette appréciation conduit à poser un certain nombre de questions que nous allons envisager, avant de conclure ce chapitre par une proposition de conduite à tenir globale .

Les questions qui apparaissent à l'analyse de cette série de 110 malades, sont les suivantes :

a) le bon pronostic des stades I et II conduit-il à envisager un allègement de la thérapeutique ?

C'est évidemment la question que se pose constamment l'oncologue qui doit guérir au « moindre prix » si c'est possible, et qui doit toujours considérer la « qualité de la survie » comme un élément majeur des indications thérapeutiques . Seulement, pour prendre en compte cet élément, il faut être sûr de ne pas faire courir un risque à la majorité du groupe de malades considérés . La réponse à cette première question sera donc en grande partie négative . En effet, notre série fait apparaître une survie globale sous polychimiothérapie de 87,1 % des malades . Cette survie est supérieure à celle que l'on a pu obtenir avec la série historique (figure 19) . De plus, la série

de l'IGR confirme nos impressions, puisque sur un grand nombre de malades la survie globale est de 82 % . Dans cette série existe une différence significative entre les stades I (92 % de survie) et II (72 % de survie) qui n'apparaît pas dans notre courte série avec polychimiothérapie . (C. PATTE communication personnelle) .

Nous avons tenté de séparer les malades qui rechutent en tenant compte de l'âge, du sexe, du type anatomique, de l'année de traitement (série historique ou pas), du mode de présentation et de la durée entre le premier signe et le début de la thérapeutique . Aucune de ces données n'apporte de réponse significative, ce que confirment les résultats de l'Institut Gustave ROUSSY (C. PATTE communication personnelle).

Le protocole COPAD actuel est donc satisfaisant pour les stades I et II et nous proposons de le maintenir tel que . On peut ajouter que la prophylaxie du système nerveux central est inutile dans les stades I et II abdominaux . La durée du traitement semble pouvoir être réduite et nous proposons actuellement 16 à 18 mois. Les rechutes médullaires étant possibles (voir précédemment), nous proposons assez volontiers à ces enfants la congélation de leurs cellules souches ce qui permettrait d'avoir ainsi une assurance sur l'avenir (voir plus loin) .

b) pour les stades III les résultats de la polychimiothérapie ont permis un très gros progrès par rapport à la série historique. Faut-il envisager d'intensifier encore la chimiothérapie et pour qui ?

Cette fois encore, nous avons échoué dans la tentative faite pour séparer deux groupes de pronostic différent au sein des stades III . Ni le sexe, (survie sans récurrence 35,2 % pour les filles et 21 % pour les garçons, non significatif), ni le type histologique (pas de différence significative entre lymphome lymphoblastique et les autres) ni la présentation initiale ne permettent une séparation (pas de différence significative si l'on compare les tumeurs thoraciques aux autres). Enfin, la proportion de BURKITT au sein des stades III est trop importante pour qu'on puisse tester leur pronostic en comparaison de tous les autres cas regroupés.

Il faut donc aborder pour le moment le problème des stades III globalement à moins d'accepter (ce que nous refusons personnellement), de se fier à des «impressions» (plus grande gravité des formes thoraciques par exemple), pour dicter les bases thérapeutiques .

Nous savons que ces résultats sont globalement confirmés par l'équipe de l'Institut Gustave ROUSSY . Mais au sein des stades III les tests statistiques ne sont pas encore disponibles (C. PATTE, communication personnelle). Il serait bon à notre avis, d'attendre ces résultats avant d'envisager localement d'adopter d'autres protocoles. En effet, notre travail indique bien que le traitement des LMNH stades III et IV est encore du domaine de la recherche thérapeutique . Cette recherche n'est possible que si un nombre suffisant de malades est réuni dans des séries homogènes . Nous montrons ici que nous ne pouvons interpréter notre travail seul . Il n'a de valeur (en dehors des comparaisons historiques toujours sujettes à caution), que si on le compare pour la période 1973-1979 (63 malades) à une série homogène (Institut GUSTAVE ROUSSY 144 cas) . Enfin, est-il besoin de rappeler que cette seule attitude de prudence garantit la qualité des soins qui peuvent être proposés à chaque enfant individuellement ?

c) si l'on décide d'intensifier la chimiothérapie pour les malades du stade III, que peut-on proposer actuellement ?

On pourrait à notre avis, dans un premier temps proposer deux approches thérapeutiques différentes selon qu'il s'agit d'une forme thoracique ou non .

Dans les formes thoraciques nous l'avons dit, on est tenté si l'on considère le travail de WOLLNER (la définition d'un lymphome thoracique ne peut être contestée) et la confirmation qui en est apportée par SULLIVAN, de tester le LSA2L2 (M. SULLIVAN 1978), N. WOLLNER 1978) . Il suffirait à notre avis de réduire la posologie de la Cytosine d'un tiers (75 mg/m²/jour), pour que ce protocole soit alors parfaitement applicable . L'entretien doit être long, puisque les rechutes tardives sont fréquentes . En cas d'échec de l'attaque du LSA2L2, nos préférences iraient plutôt à la chimiothérapie lourde de type BACT (BNCU, Aracytiné, Cytosine, Thioguanine) plutôt qu'à la radiothérapie complémentaire dont les risques paraissent très supérieurs aux avantages potentiels. Cette chimiothérapie lourde ne peut s'envisager que sous couvert d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont nous allons parler maintenant.

En dehors des formes thoraciques, en effet on pourrait envisager dès la rémission obtenue, une consolidation par chimiothérapie lourde plus autogreffe . Une unité de congélation de moelle osseuse, associée au Centre de Transfusion sanguine de Lyon, existe depuis 2 mois au Centre Léon Bérard, où nous disposons également d'une chambre stérile à flux laminaire horizontal dans le service de pédiatrie. L'apport de cette technique ayant fait l'objet d'une partie importante de notre travail personnel à l'occasion de cette thèse, il nous semble justifié d'en rapporter ici les buts, les méthodes, les premiers résultats obtenus ailleurs et les espoirs que nous fondons sur elle .

Le but de la congélation des cellules souches hématopoïétiques en vue d'autogreffe, est de mettre en réserve ces cellules . Elle permet d'augmenter considérablement les doses de la chimiothérapie, puisqu'elle remédie en quelque sorte aux complications hématologiques . En effet, le malade une fois mis en aplasie très profonde reçoit par voie intra-veineuse ses propres cellules souches préalablement conservées par congélation . La période d'aplasie est ainsi réduite de moitié (R. DAVID 1978) .

La seule méthode de congélation qui était bien au point lorsque nous avons commencé à nous intéresser à ce problème (en 1975) était celle du Docteur GORIN (N.C. GORIN 1977, R. DAVID 1978). Nous l'avons donc apprise dans le but de réaliser une manipulation tout à fait comparable à celle rendue courante à l'hôpital Saint-Antoine, par son équipe. Cependant, il est apparu de manière manifeste depuis Janvier 1979, que cette technique est amenée à prendre un essor considérable. Elle a donc tout naturellement intéressé les médecins des Centres de Transfusion, qui ont rapidement perfectionné et amélioré la technique, transformant par exemple la congélation de moëlle osseuse en une congélation de cellules souches hématopoïétiques (MANNONI à Créteil et surtout HERVE à Besançon). Cette technique plus complexe ne pouvait s'envisager sans une collaboration étroite avec le Centre de Transfusion. Elle apparaît cependant plus efficace et nous l'avons choisie puisque l'aide du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon nous est acquise . Cette technique mise au point par P. HERVE est détaillée ailleurs (P. HERVE 1977) . Nous voulons ici n'en donner que les principes :

- *Le prélèvement se fait sous anesthésie générale.* Il dure 2 heures environ, et consiste à ponctionner à l'aide d'un trocard à myélogramme, les crêtes iliaques postérieures et antérieures et si nécessaire le sternum . On recueille ainsi 400 ml à 1 l de cellules souches hémato-

poïétiques plus ou moins diluées dans le sang périphérique . On admet qu'il faut réinjecter au minimum 2×10^8 cellules nucléées par kg de poids et la quantité prélevée dépend bien sûr du poids du malade . Ce prélèvement est en général bien supporté, et le patient peut sortir de l'hôpital le lendemain du prélèvement .

- Après celui-ci, *on vérifie la quantité de cellules nucléées prélevées*, puis on enrichit le prélèvement en cellules souches, tandis qu'on diminue le volume par passage sur une séparatrice de cellules . Après cette étape, ce n'est plus de la «moëlle osseuse», mais des cellules souches qui seront congelées . La quantité de cellules souches est appréciée par l'étude des GM CFUc (B. COIFFIER 1980, O. HARTMANN 1979, P. HERVE 1980), qui sont étudiées avant et après l'enrichissement . Mais le résultat ne peut être connu qu'au 7ème jour au plus tôt, et c'est le nombre de cellules nucléées qu'on apprécie pendant la technique, bien qu'il ne soit pas parfaitement parallèle au nombre de cellules souches. (P. HERVE 1980) .

- *L'étape suivante est celle de la congélation*. Si les lésions cellulaires provoquées par les procédés de refroidissement, de congélation-décongélation ont donné lieu à de nombreux travaux, il est difficile de se faire une idée générale de tous ces phénomènes complexes . (N.C. GORIN 1977, R. DAVID 1978, N. ANGELLIER 1978, P. BOUTRON 1978, R. DILLER 1975, J. FARRANT 1972-1973-1976, P. Mc. GANN 1976, J.J. Mc. GRATH 1975, S.P. LEIBO 1978, B. LUYET 1957, A. MANSGORI 1975, P. MAZUR 1976, A. MERYMANN 1966, G.J. MORRIS 1973, N. PUSHKAR 1976, L. REY 1959, M. SHEPARD 1976, D. SIMATOS 1975, J. TANNER 1975, C. WALTER 1975, L. WILLIAMS 1978). Cependant, il apparaît nettement que les risques principaux de l'étape de congélation sont liés aux effets de solution, au choc thermique, et à la recristallisation au niveau du plateau de fusion . Le Dymethylsulfoxyde (DMSO) réduit au maximum les effets de solution et permet la congélation .

Le choc thermique traduit la conséquence d'une congélation trop rapide . Il est évité par les programmes de congélation à vitesse relativement lente autorisée par l'emploi d'agents cryopréservants. (NC GORIN 1977). Enfin, la cristallisation au niveau du plateau de fusion était responsable de la plupart des échecs dans les premières tentatives de congélation médullaire avant 1960 . C'est à ce niveau

que les plus gros progrès ont été réalisés depuis 10 ans .(Références dans N.C. GORIN 1977) .

- *L'étape suivante est celle du stockage.* Il a lieu à -196°C dans l'azote liquide et ne pose ni problèmes théoriques ni problèmes pratiques importants . (N. GORIN 1977, N. ANGELLIER 1978).

- *La décongélation, par contre, reproduit les risques de la congélation.* On décongèle le produit le plus rapidement possible et on le réinjecte immédiatement . L'élimination du DMSO permet aux cellules de circuler dans le milieu sanguin (osmolalité 300 milliosmoles), sans subir un choc osmotique important (la solution diluée de DMSO a une osmolalité de 1500 milliosmoles).

- *La dernière étape consiste à réinjecter ces cellules souches au malade.* En général elle a lieu à 7 à 8 jours après le début de la chimiothérapie lourde . La prise de la greffe n'étant réelle qu'à partir du 10ème - 12ème jour, on comprend que l'équipe médicale doit assurer une réanimation hématologique constante pendant cette période. Le risque infectieux étant majeur, le malade dont le tube digestif a été préalablement décontaminé est maintenu dans une atmosphère stérile et reçoit une alimentation également stérile .

Telles sont de manière très schématique les méthodes de congélation optima .

Les premiers résultats dans la chimiothérapie lourde suivie d'autogreffe sont à porter au crédit des hématologistes (N.C. GORIN 1977 (2) 1978, K.A. DIKE 1977 et 1978, U. SCHAEFER 1977, W. BLEYER 1975, C. BUCKNER 1978, J. GOLDMAN 1978, P. HERVE 1980). Les 2 protocoles les plus souvent utilisés sont le BACT et le TACC qui sont détaillés sur le figure 32 . Certains auteurs ont utilisé l'irradiation corporelle totale (C. BUCKNER 1978, J.P. HERVE communication personnelle). L'obtention d'une nouvelle rémission est fréquente mais le maintien de cette rémission est rare (N.C. GORIN, communication personnelle). Nous ne voulons pas ici détailler ces résultats mais signaler seulement ce qu'ils ont apporté :

- la reprise de l'hématopoïèse survient à des moments variables selon les techniques mais elle semble remarquablement constante pour une technique donnée (N. GORIN 1978) . La figure 33 concerne par exem-

PROTOCOLE BACT								PROTOCOLE TACC								
DROGUES	JOURS							DROGUES	JOURS							
	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	8
BCNU 200 mg/m ²	■							CCNU 200 mg/m ²				■				
Cytosine Arabinoside 200 mg/m ²		■	■	■	■			Cytosine Arabinoside 200 mg/m ²		■	■	■	■			
Cyclophosphamide 1 600 mg/m ²		■	■	■	■			Cyclophosphamide 45 mg/kg			■	■	■	■		
6 Thioguanine 200 mg/m ²		■	■	■	■			6 Thioguanine 200 mg/m ²		■	■	■	■			
Autogreffe							■	Autogreffe								■

Figure 32

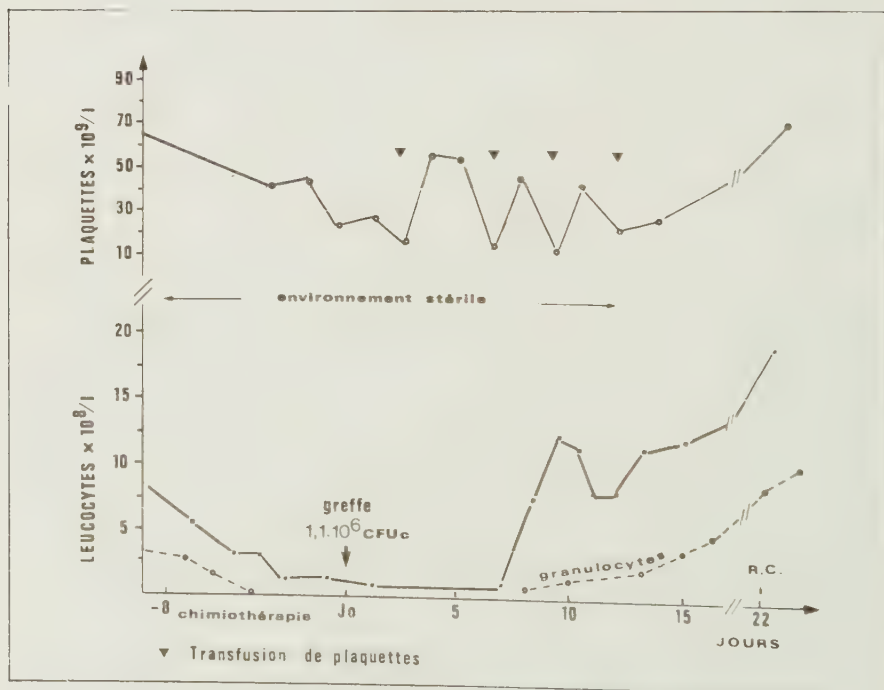


Figure 33 - (P.HERVE Communication Personnelle)

ple un malade atteint de Leucémie aigüe myéloblastique en première rechute et greffé par le Docteur HERVE . On constate sur les graphiques que la reprise de l'hématopoïèse est survenue au 8ème jour après la greffe et que la rémission complète a été obtenue au 22ème jour. Cette rémission persiste depuis 8 mois (J.P. HERVE, communication personnelle).

- L'efficacité de la chimiothérapie lourde est manifeste mais elle n'est pas définitivement aplasante car les malades qui ont reçu le TACC sans autogreffe, ont récupéré leur hématopoïèse (au 32ème jour en moyenne) (N.C. GORIN 1978) .

Enfin, pour les leucémies il semble que la moëlle congelée en rémission ne soit pas normale et que la 2ème rechute survienne après autogreffe à un moment qui correspond à peu près au temps qui sépare la prise de la moëlle de la première rechute (N.C. GORIN communication personnelle).

C'est pour cette dernière raison essentiellement que de nombreux auteurs ont cherché à développer ces indications dans le domaine des tumeurs solides (J.S. TOBIAS 1977, H. KAISER 1980, N.C. GORIN 1978), et plus particulièrement dans les lymphomes malins de l'enfant (R. APPELBAUM 1978, (1) et (2), J.P. HERVE communication personnelle et O. HARTMANN, communication personnelle). APPELBAUM par exemple, a obtenu sur une population de malades déjà en rechute, 7 rémissions complètes sur 12 (12 BURKITT), dont 3 sont maintenues avec un recul supérieur à 16 mois, (maximum 34 mois). Comme il s'agit de lymphome de BURKITT et compte tenu de son mode évolutif, (voir précédemment) on peut penser que ces 3 malades sont guéris .

Les espoirs pour l'avenir vont donc clore ce court chapitre sur la chimiothérapie massive suivie d'autogreffe . Il nous paraît fondamental de souligner qu'il s'agit encore d'une thérapeutique expérimentale dont les indications sont réservées à de très rares services spécialisés . Pourtant, le stade de l'expérimentation «tout venant» nous paraît dépassé . Il faut désormais mettre au point des essais de phase III c'est-à-dire randomisés . Eux seuls pourront répondre à des questions précises rapidement . L'utilisation systématique de cette chimiothérapie massive dans les lymphomes stade III, mérite à notre avis d'être discutée, mais il ne s'agit pour le moment que d'une proposition de travail .

d) que peut-on proposer pour les lymphomes de stade IV ?

Il est clair à notre avis (même si l'on rappelle les résultats un peu supérieurs aux nôtres de l'équipe de Villejuif) que le protocole CO-PAD doit être abandonné pour les stades IV .

Si un accord s'imposait à Lyon sur l'utilisation du LSA2L2 (modifié) dans les stades III thoracique, il nous paraîtrait logique de garder la même attitude pour les stades IV thoraciques auxquels il faudrait ajouter les «leucémies à forme tumorale thoracique» qu'il conviendrait alors de regrouper dans cette étude .

Pour les autres malades et en particulier pour les lymphomes de BURKITT stade IV, la chimiothérapie massive suivie d'autogreffe est éliminée par définition, si le myélogramme est envahi . Rappelons cependant que 12 malades de notre série sont des stades IV «neurologique» 9 d'entre eux (8,1 % de la série globale) n'ont pas d'envahissement médullaire initial . Il semble justifié dans ces cas de pratiquer immédiatement une chimiothérapie massive (en augmentant au maximum la dose de CCNU) suivie d'autogreffe .

Les malades qui ont un myélogramme envahi pourraient bénéficier des protocoles actuellement mis au point dans les rechutes (A. BERNARD 1980 et communication personnelle), ou constituer une bonne indication du protocole L 10 M de CLARKSON dont nous avons déjà parlé . Ces points restent en discussion .

e) Comment traiter les rechutes ?

Nous ne pouvons apporter de réponse satisfaisante à la question précédente concernant les stades IV car nous n'avons devant cette série aucune expérience d'un autre protocole . Nous avons dit qu'à notre avis l'introduction d'un nouveau protocole est absolument injustifiée s'il ne s'intègre pas dans un travail prospectif précis . Avant d'introduire un protocole pour des malades auxquels nous devons garantir la «chance maximum», il faut donc en acquérir l'expérience . Les rechutes constituent justement la possibilité de l'acquérir . Dans cette série l'attitude devant les rechutes a été tellement diverse qu'il est impossible d'en tirer des conclusions .

Il faut bien sûr traiter les rechutes, mais on doit avoir comme objectif l'obtention d'une deuxième rémission complète. Les essais récents à ce sujet ont testé l'efficacité de la Cytosine à haute dose (150 mg/m^2 10 jours de suite), du Méthotrexate à très fortes doses (15 g/m^2 par exemple), ou à haute dose ($8 \text{ à } 10 \text{ g/m}^2$) associé à de l'Asparaginase et de la Vindesine (A. BERNARD 1980). Les résultats ne sont pas encore publiés, mais on peut dire que la Cytosine et la Vindesine sont décevantes alors que le Méthotrexate associé à l'Asparaginase semble donner de bons résultats (24 % de 2ème rémission complète, A. BERNARD 1980).

En conclusion, il semble nécessaire pour l'avenir d'adopter une conduite concertée dans ces rechutes.

CONCLUSIONS

Le but de ce second chapitre était l'analyse de l'histoire naturelle des L.M.N.H. dans notre série. Elle fait apparaître :

- la supériorité très nette de la classification de Murphy sur celle d'Ann-Arbor.
- que beaucoup d'examen demandés dans le cadre du bilan initial sont inutiles et coûteux, alors que très peu d'examen sont nécessaires et suffisants. Le seul but de ce bilan doit être de réunir le plus rapidement possible les informations nécessaires pour commencer le traitement.
- Nous n'avons pas trouvé d'autres facteurs pronostiques que les quatre stades de Murphy, pas plus que nous n'avons pu isoler des sous groupes au sein de ces stades.
- Les quatre stades par contre permettent d'isoler très nettement trois groupes pronostiques dans cette série : les groupes I et II sont de pronostic favorable et on peut retenir que la guérison est obtenue 8 fois sur 10.

Le groupe III (50 % des malades) a un pronostic intermédiaire et on guérit actuellement 40 % des malades.

- le groupe IV enfin (26,3 % des malades) a un pronostic extrêmement mauvais puisque tous les malades traités par le COPAD dans notre série sont morts.

- La polychimiothérapie (COPAD) s'avère très supérieure aux traitements antérieurs. La série historique en effet n'obtenait que 21,2 % de survie à long terme, contre 39,6 pour les malades traités après 1973.

- Le protocole COPAD est satisfaisant pour les stades I et II. Il ne paraît pas possible actuellement de diminuer l'intensité du traitement dans ce groupe. Par contre, sa durée peut être modifiée.

Il donne des résultats intéressants dans les stades III si on les compare à la série historique. Ils sont équivalents à ceux de l'équipe de l'Institut GUSTAVE ROUSSY pendant la même période et avec le même protocole. Ils pourraient cependant encore s'améliorer et nous avons proposé un rôle possible dans l'avenir à la chimiothérapie massive suivie d'autogreffe de cellules souches préalablement congelées.

Les résultats des stades IV sont désastreux et très inférieurs à ceux obtenus pendant la même période avec le même protocole à l'Institut GUSTAVE ROUSSY. Ceux-ci cependant, restent mauvais et il nous semble justifié d'abandonner dans ces cas ce protocole.

- les rechutes n'ont pas permis jusqu'ici de mettre au point des protocoles nouveaux : nous avons proposé de le faire dans l'avenir.

- Enfin, ces 7 points de conclusions générales nous permettent de proposer pour finir la conduite à tenir devant un L.M.N.H. chez l'enfant.

PROPOSITIONS PRATIQUES (Avril 1980)

1) Le diagnostic

Il est facile si on y pense devant une tumeur de l'amygdale ou du cavum, une tumeur thoracique, du maxillaire, ou une tumeur sous cutanée. Dans ces cas, le diagnostic doit être pratiquement fait d'emblée. (ponction pleurale ou ponction d'une masse sous cutanée et biopsie au niveau de l'amygdale, du cavum ou du tissu sous cutané presque toujours envahi si tumeur du maxillaire).

Il est facile, quoi qu'on en dise, le plus souvent s'il s'agit d'une tumeur abdominale. Pour qui en a vu, c'est un diagnostic de palpa-

tion . Il faut cliniquement éliminer une tumeur rénale et raisonner selon l'âge de l'enfant . L'échographie et l'urographie intraveineuse (U.I.V.) sont les examens nécessaires et suffisants .(S'il s'agit d'une masse solide non rénale, la probabilité pour le lymphome est forte). Il ne faut pas multiplier les examens (par exemple : Scanner plus échographie plus UIV plus lymphographie plus lavement baryté plus transit du grêle pour un malade de la série) et se donner d'urgence les moyens du diagnostic (ponction d'ascite pour cytologie ou laparotomie d'urgence pour biopsie).

PAS DE CHIRURGIE D'EXERESE SI LA TUMEUR DEPASSE LE STADE LOCAL ET (ou) SI ELLE EST VOLUMINEUSE.

Il peut être difficile s'il s'agit d'une localisation neurologique d'emblée ou s'il s'agit d'une adenopathie périphérique isolée. Lorsque les arguments cliniques et paracliniques sont réunis c'est alors la cytologie (ganglion) ou la biopsie qui permet le diagnostic .

C'est au stade du diagnostic anatomique qu'il faut (si possible) faire une empreinte pour recherche de l'EBNA (Docteur LENOIR C.I.R.C.) mettre un fragment de tumeur (1 cm³) dans du RPMI pour culture (Docteur LENOIR C.I.R.C.) et pour le caryotype . La recherche des marqueurs immunologiques (quelques cm³ de tumeur dans du sérum physiologique) est également souhaitable (Docteur DORE CLB)

2) Le bilan initial

Il doit être rapide car le traitement est une urgence et comprend :

- un examen clinique complet avec calque éventuel des masses tumorales . On oublie souvent de noter l'examen des testicules et le caractère normal ou non des réflexes osteotendineux . Dans tous les cas le malade doit être examiné au miroir par un spécialiste ORL (à condition de ne pas attendre sans traitement le rendez-vous).
- numération formule sanguine .
- groupe sanguin
- ionogrammes urée et créatinine .
- bilan phospho-calcique .

- acide urique (sang et urines) .
- lacticodeshydrogénase bilan hépatique
- électrocardiogramme et échocardiogramme (peuvent être faits après le début du traitement).
- Myélogrammes (2 points différents)
- ponction lombaire
- urographie intra-veineuse
- radiographies du thorax face et profils .

Ces examens sont nécessaires et suffisants . Dans l'expérience du service de Pédiatrie du Centre LEON BERARD, ils sont toujours réalisés en moins de 48 heures, souvent en un peu plus de 24 heures (une journée et une matinée par exemple).

Ce n'est que secondairement qu'il faut faire :

- si stades I et II : lymphographie
- si stades I et II «O.R.L.» : scanner tête et cou
- si stade IV : radiographies osseuses .

et répondre bien sûr à la demande des signes cliniques (dosage des immunoglobulines, radiographies diverses...) .

3) Le traitement

Ne se conçoit que dans un service spécialisé ou en relation avec lui .

Stade I et stade II abdominaux : COPAD («lyonnais»)

- pas de prophylaxie neuroméningée
- congélation des cellules souches hématopoïétiques (pour le traitement d'une rechute éventuelle)
- durée du traitement : 16 mois

Stade II : COPAD avec ponction lombaire dès l'attaque

- prophylaxie neuroméningée
- congélation des cellules souches (traitement d'une rechute éventuelle)
- durée du traitement : 16 mois

Stade III : COPAD avec ponction lombaire dès l'attaque

- prophylaxie neuroméningée
- congélation des cellules souches

↓
Thoracique

- 1 - LSA2L2
- 2 - si échec BACT plus autogreffe

↘
Autres

- BACT plus autogreffe
- en rémission ?
- à la rechute ?

Stade IV :

Si stade IV «neurologique» :

- congélation de moëlle
- BACT immédiat en augmentant le CCNU puis «prophylaxie neuro-méningée»
- si succès, entretien avec Methotrexate B.C.N.U. Asparaginase Endoxan
- 2ème BACT de «consolidation» ?

Si stade IV «thoracique» :

- LSA2L2
- si mise en rémission complète, prélèvement de moëlle et BACT de «consolidation» ?
- place de l'irradiation corporelle totale ?

Si stade IV «autres» (le plus souvent abdominal)

- L10 M ?
- Methotrexate Asparaginase ?
- BACT sans autogreffe ?
- greffe allogénique ?

4) Les rechutes

- Essayer de faire la preuve de la monoclonalité ou non (c'est fondamental)
- dans un premier temps L 10 M ?
- dès que les malades sont préalablement prélevés pour congélation BACT et autogreffe .

Les premiers malades seront prélevés en Avril 1980 . Il est donc probable qu'un essai de ce type puisse débuter à partir d'Octobre 1980 environ

BIBLIOGRAPHIE

- 1 **ANGELIER N.**
Éléments de cryobiologie fondamentale.
Groupe de travail cryobiologie, Strasbourg, novembre 1978
- 2 **APPELBAUM F., HERZIG G., ZIEGLER J., GRAW R., LEVINE A. DEISSEROTH A.**
Successful engraftment of cryo preserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma.
Blood 1978, 52, 85-95
- 3 **APPELBAUM F., DEISSEROTH A., GRAW R., HERZIG G., LEVINE A., MAEGRATH I., PIZZO P., POPLACK D. and ZIEGLER J.**
Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of Burkitt's lymphoma in relapse.
Cancer, 1978, 41, 1059-1063.
- 4 **ARLIN ZA., FRIED J., CLARKSON BD.,**
Therapeutic role of cell kinetics in acute leukemia.
Clinics in Haematology, 1978, 7, 339-362.
- 5 **BENNET MH., FARRER-BROWN G., HENRY K., JELIFFE AM.,**
Classification of non Hodgkins lymphoma.
Lancet 1974, ii, 405-408.
- 6 **BERNARD A.**
Le traitement des rechutes dans les lymphomes de l'enfant.
Table ronde sur les LMNH, 1ère journée d'oncologie pédiatrique, PARIS, 1980, (à paraître dans les Archives Françaises de Pédiatrie).
- 7 **BERTOGLIO J., SOUILLET G., ARMAND JP., PEYRAMOND D., DORE JF.**
Étude sérologique de la famille d'un enfant atteint de lymphosarcome immunoblastique.
Nouvelle revue française d'hématologie, 1977, 18, 170-171.

- 8 **BLEYER WA., BLAESE RM., BUJAK JS., HERZIG GP and GRAW RG.**
Long term remission from acute myelogenous leukemia after bone marrow transplantation and recovery from acute graft versus host reaction an prolonged immunoincompetence.
Blood, **1975**, 45, 171-181.

- 9 **BOUTRON P and KAUFMANN A.**
Stability of the amorphous state in the system.
Water - glycerol - dimethylsulfoxide, *Cryobiology*, **1978**, 15, 93-108.

- 10 **BRUNAT-MENTIGNY M., PHILIP T.**
Are stade II abdominal lymphoma curable by surgery alone ?
(Soumis pour publication **1980**).

- 11 **BUCKNER C., STEWART R., CLIET R., FEFER A., NEIMAN P., SINGER J., STORB R., THOMAS E.**
Treatment of blastic transplantation of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and infusion of cryo preserved autologous bone marrow.
Exp. Hematology, **1978**, 6, 96-109.

- 12 **CABANILLAS F., RODRIGUEZ V., BODEY GP.**
The impact of intensive chemotherapy in the duration, of remission and survival of patients with nodular malignant lymphomas.
Proceedings of the american society for clinical oncology, **1978**, 19, 6.

- 13 **CARABELL SC., CASSADY JR., WEINSTEIN HJ., JAFFE N.**
The role of radiation therapy in the treatment of pediatric non Hodgkin's lymphomas.
Cancer, **1978**, 42, 2193-2205.

- 14 **COFFMAN R., COHN M.**
The class of surface immunoglobulin on virgin memory B lymphocytes.
J. Immunol., **1977**, 118, 1806-1810.

- 15 **DAVID R.**
La congélation de moelle osseuse chez l'homme. A propos de 5 cas.
Thèse PARIS, **1978**.

- 16 **DICKE KA., STEVENS EE., SPITZER G., MC CREDIE K., BOTTINO J.**
Autologous marrow transplantation in adult acute leukemia.
Exp. Hematology, **1977**, 5, 105.

- 17 **DILLER KENNETH R.,**
Intracellular freezing : effect of extracellular super-cooling,
Cryobiology, **1975**, 12, 480-485.

- 18 **EVANS AE., D'ANGIO GJ.,**
Is non Hodgkin's lymphoma a single entity ?
Seminars in oncology, **1977**, 4, 345-348.

- 19 **FARRANT J., WALTER C.A., KNIGHT S.C.,**
Cryopreservation and Selection of cells.
Cryoimmunology INSERM, **1976**, 62, 61-78.
- 20 **FARRANT J., WOOLGAR A.E.**
Human red cells under hypertonic conditions ; a model system for investigating freezing damage. 1) Sodium chloride 2) Sucrose.
Cryobiology, **1972**, 9, 9-15 et 16-25.
- 21 **FARRANT J., MORRIS G.J.**
Thermal shock and dilution shock as the causes of freezing injury.
Cryobiology, **1973**, 10, 134-140.
- 22 **GARWICZ S., LANDBERG T., AKERMAN M.**
Malignant lymphomas in children. A clinico-pathologic retrospective study II Non Hodgkin's lymphomas.
Acta Paediat. Scand., **1974**, 63, 679-686.
- 23 **GASPARINI M., BELLANI FF., LOMBARDI F., LATTUADA A., PILUTTI S., RILKE F.**
Childhood non Hodgkin's malignant lymphomas : a clinico-pathologic retrospective study.
Med. Ped. Oncology, **1979**, (préprint).
- 24 **GOLDMAN J., THING K., PARK D., SPIERS A., LOWENTHAL R., RUUTU T.**
Collection, cryopreservation and subsequent viability of haemopoietic stem cells intended for treatment of chronic granulocytic leukemia in blast cell transformation.
Brith. J. Haemat., **1978**, 40, 185-195.
- 25 **GORIN NC., NAJMAN A., DUHAMEL G.**
Autologous bone marrow transplantation in acute myelocytic leukemia.
Lancet, **1977**, 1, 1050.
- 26 **GORIN NC.**
Congélation de moelle osseuse en vue d'autogreffe. Étude chez le chien et premiers essais en thérapeutique humaine.
Thèse en vue du DERBH d'hématologie PARIS, **1977**.
- 27 **GORIN NC., NAJMAN A., DAVID R., STACHOWIAK J., HIRSCH MF., MULLER JV., PETIT J.C., LEBLANC G., PARLIER Y., JULLIEN AM., CAVALIER J., SALMON CH., DUHAMEL G.**
Autogreffe de moelle osseuse après chimiothérapie lourde.
Nouv. Presse Méd., **1978**, 7, 4105-4110.
- 28 **GOUT-LEMERLE M., RODARY CH., SARRAZIN D.**
Le traitement des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'enfant
Arch. Française Ped., **1976**.33 537 - 553

- 29 **HERVE P., COFFE D., TAMAYO E., LENYS R., PETERS A.**
«Collection and cryopreservation of bone marrow and clinical applications». Proceedings of 2nd international symposium «Therapy of acute leukemias», ROME, december **1977**.
- 30 **HERVE P., ROZENBAUM A., TAMAYO E., COFFE C., LENYS R., PETERS A.**
La cryo-préservation des cellules souches hématopoïétiques en vue de greffes autologues.
Bordeaux Médical, **1980**, (préprint).
- 31 **HERVE P.**
Communications personnelles, **1980**.
- 32 **HERVE P., TAMAYO E., LENYS R., ROZENBAUM A., PETERS A.**
Kinetics of CFUC population after autologous bone marrow graft.
Brit. J. Haemat., **1980**, (préprint).
- 33 **HOERNI B.**
Traitement des lymphomes malins non Hodgkiniens. Revue générale
Bordeaux Médical, **1977**, 10, 557-564.
- 34 **HOERNI B., CHAUVERGNE J., HOERNI-SIMON G.**
B.C.G. in the immunotherapy of Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphomas. Result of a controlled trial including 60 patients.
Cancer Immunology and Immunotherapy, **1976**, 1, 109-112
- 35 **JENKIN R.,**
The management of malignant lymphoma in children.
Springer Verlag, New-York, **1975**.
- 36 **KAISER H., LEVENTHAL BG., WHARAM MD., MUNOZ LL., ELFENBEIN GJ., TUTSCHKA PJ, SANTOS GW.**
Cryopreserved autologous bone marrow transplantation in the treatment of selected pediatric malignancies : a preliminary report, **1980**, (préprint)
- 37 **KENIS Y., MATHE G.**
Pharmacologie et chimiothérapie des cancers.
Pharmacologie clinique, **1979**, 1723-1778.
- 38 **LEIBO S.P., MC GRATH J.J., GRAVALHO E.G.**
Microscopic observation of intra-cellular ice formation in unfertilized Mouse ova as a function of cooling rate.
Cryobiology, **1978**, 15, 257-271.
- 39 **LEMERLE M., GERARD MARCHANT R., SARRAZIN D., SANCHO H., TCHERNIA G., FLAMANT F., LEMERLE J., SCHWEISGUTH (O).**
Lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma in children A retrospective study 172 cases.
Cancer, **1973**, 32, 1499-1509.

- 40 **LUYET B.J.**
On the growth of the ice phase in aqueous colloids.
Proc. Roy. Soc. London, **1957**, 147, 434-451.
- 41 **LYNCH R., KJELLSTRAND C., COCCIA P.**
Renal and metabolic complications of childhood non Hodgkin's lymphoma.
Seminars in oncology, **1977**, 4, 325-334.
- 42 **MANSOORI ALT G.**
Kinetics of water loss from cells at subzero centigrade temperature.
Cryobiology, **1975**, 12, 34-45.
- 43 **MATHE G.**
L'immunothérapie des cancers en 1978.
Cah. méd., **1978**, 527-530.
- 44 **MAZUR P.**
Mechanisms of injury and protection in cells and tissues at low temperatures.
Cryoimmunology INSERM, **1976**, 62, 37-60.
- 45 **MC GANN, FARRANT J.**
Survival of tissue culture cells frozen by a two-step procedure to -196° C.
Holding temperature and time.
Cryobiology, **1976**, 13, 261-268.
- 46 **MC GRATH J.J. and GRAVALHO E.G., and HUGGINS.**
An experimental comparison of intracellular ice formation and freeze-thaw survival of HeLa S-3 Cells.
Cryobiology, **1975**, 12, 540-550.
- 47 **MERYMANN**
Anatomy of the freezing process in physical system.
Cryobiology Ac. Press. London and New-York, **1966**, 11-138.
- 48 **MORRIS G.J. and FARRANT J.**
Effects of cooling rate on thermal shock hemolysis:
Cryobiology, **1973**, 10, 119-125.
- 49 **MURPHY SB., FRIZZERA G., EVANS AE.**
Study of childhood non Hodgkin's lymphoma.
Cancer, **1975**, 36, 2121-2131
- 50 **MURPHY SB.**
Prognostic features and obstacles to cure of childhood non Hodgkin's lymphoma.
Seminars in oncology, **1977**, 4, 265-271.

- 51 **PELLERIN D.**
La place de la chirurgie dans le traitement des LMNH de l'enfant.
Communication orale - 1ère journée d'oncologie pédiatrique - Paris -
Janvier 1980 (notes personnelles).
- 52 **PUSHKAR N.S., ITKIN Y.A., BRONSTEIN V.L.**
On th problems on deshydration and intracellular crystallization during
freezing of cell suspensions.
Cryobiology, **1976**, 13, 147-152.
- 53 **REY L.**
Conservation de la vie par le froid.
Ed. Hermann Paris, **1959**.
- 54 **RUDNICK S.A., CADMAN E.C., CAPIZZI R., SKEEL R.T., BERTINO J.,
MAC INTOSH S.**
High dose cytosine arabinoside in refractory acute leukemia.
Cancer, **1979**, 44, 1189-1193.
- 55 **SCHAEFER U.W.**
Transplantation of fresh allogenic and cryopreserved autologous marrow
in acute leukemia.
Exp. Hemat., **1977**, 5, 101, 105.
- 56 **SHEPARD M.L., GOLDSTON C.S., COCKS F.H.**
The H₂O - NaCl - Glycerol phase diagra. and its application in cryobiology.
Cryobiology, **1976**, 13, 9-23.
- 57 **SIMATOS D., FAURE M., BONJOUR E., COUACH M.**
The physical state of water at low temperature in plasma with different
water contents as studied by differential thermal analysis and differential
scanning calorimetry.
Cryobiology, **1975**, 12, 202-208.
- 58 **SULLIVAN M.**
Therapeutic strategies for childhood lymphoma.
Research Report the university of Texas system cancer center M.D. Anderson
Hospital and Tumor Institute, MDA Editeur Houston, **1978**, 425-428.
- 59 **TANNER J.E.**
Observations of rapid freezing of salt solutions.
Cryobiology, **1975**, 12, 353-363.
- 60 **TOBIAS J.S., WEINER R.S., GRIFFITHS C.T., RICHMAN C.M., PARKE
PARKER L.M., and YANKEE R.A.**
Cryopreserved autologous marrow infusion - following high dose cancer
chemotherapy.
Europ J. Cancer, **1977**, 13, 269-277.

- 61 **TWOMEY J.J., GOOD R.A.**
The immunopathology of lymphoreticular neoplasms.
Plenum medical book Company. Ed. New-York, **1978**, 763 pages.
- 62 **WALTER C.A., KNIGHT STELLA C and FARRANT J.**
Ultrastructural appearance of freeze substituted lymphocytes frozen by
interrupting rapid cooling with a period at -26°C .
Cryobiology, **1975**, 12, 103-109
- 63 **WILLIAMS L. and HODSON S.**
Quench cooling and ice crystal formation in biological tissues.
Cryobiology, **1978**, 15, 323-332.
- 64 **WOLLNER N.**
Non Hodgkin's lymphoma in children.
Pediatr. Clin. North Am., **1976**, 23, 2, 371-378.
- 65 **WOLLNER N.**
Central nervous system and bone marrow involvement in childhood non
Hodgkin's lymphoma in leukemia and lymphoma in the nervous system.
C. Pochedly Ed., Springfield, **1977**, 152-175.

CHAPITRE III

INDIVIDUALISATION DU LYMPHOME DE BURKITT

Individualisation anatomique

Individualisation clinique

Individualisation pathogénique

rapport avec le virus EB

rôle éventuel des anomalies cytogénétiques

Conclusions prospectives

Si la maladie actuellement nommée Lymphome de BURKITT semble avoir été décrite au début du siècle par un missionnaire anglais Sir Albert COOK, quelques masques africains laissent à penser qu'elle était déjà connue dans l'antiquité.

Il est cependant logique que ce lymphome porte le nom de Denis BURKITT. En effet, ce chirurgien anglais travaillant à l'Université de MAKERE en Ouganda, observe en 1950, chez un enfant de 7 ans, une tumeur du maxillaire qui lui paraît être un Lymphome. Le malade est mort rapidement, de métastases généralisées. Par une étude épidémiologique préliminaire, BURKITT s'aperçoit alors que cette maladie touche essentiellement l'enfant entre 2 et 14 ans et qu'il existe des regroupements (clusters) de cas soit dans le temps, soit dans l'espace. Il remarque aussi qu'elle s'étend dans la population sur le même mode que les maladies infantiles infectieuses et virales, en particulier comme la poliomyélite. Il parcourt l'Ouganda et d'autres pays d'Afrique pour rassembler des données épidémiologiques sur ce lymphome dont il peut tracer un tableau complet en 1958 (D. BURKITT 1958). Il montre que la localisation maxillaire qui est préférentielle n'est pas pathognomonique et que la tumeur peut avoir une localisation abdominale ou ganglionnaire. Il suggère aussi qu'un agent infectieux transmis par les moustiques pourrait être responsable de la maladie. En effet, on ne la rencontre que dans les régions situées à moins de 1 800 m d'altitude, où la pluviométrie annuelle dépasse 600 millimètres et où la température moyenne est de 16° C. Ces régions sont celles où le paludisme et la fièvre jaune sont endémiques (D. BURKITT 1962 1 et 2). En 1967, BURKITT est encore le premier à montrer que la chimiothérapie peut entraîner des effets spectaculaires et parfois durables sur la tumeur (D. BURKITT 1967).

Dès 1964 cependant, O'CONOR affirme qu'il ne s'agit aucunement d'une maladie nouvelle, mais d'un lymphome malin tout à fait identique au «Lymphome indifférencié» décrit dans les autres pays. Pour lui, le lymphome de BURKITT n'est pas une entité clinique et encore moins une entité anatomo-pathologique. Il reconnaît par contre l'intérêt des travaux de BURKITT mais demande qu'on ne les considère que sous l'angle de l'épidémiologie. Pour lui en effet, «le problème du lymphome de BURKITT en Afrique est un problème épidémiologique» (GT O'CONOR 1964). Il avait parfaitement raison mais ne fut pas suivi. Il nous semble donc nécessaire de rendre hommage à O'CONOR alors que nous «individualisons» en 1980 le lymphome de BURKITT comme le plus fréquent des lymphomes de l'enfant européen.

Cette même année 1964 voit grandir l'intérêt porté à ce lymphome. EPSTEIN, ACHONG et BARR puis les HENLE (G. et W) montrent en effet qu'un herpès virus inconnu jusqu'ici peut être isolé des cultures cellulaires provenant de biopsies de lymphomes de BURKITT. (M. EPSTEIN 1964 - W et G. HENLE 1966).

En 1965, les HENLE décrivent une technique d'immunofluorescence indirecte qui permet de détecter des anticorps spécifiques du virus d'Epstein-Bar (VEB). Il apparaît que ces anticorps sont présents chez les enfants africains porteurs d'un lymphome de BURKITT, mais aussi dans le sérum de la majorité de la population adulte du globe (W. et G. HENLE 1966).

En 1966, OLD retrouve ces anticorps à des titres élevés dans le sérum de sujets américains porteurs d'un CARCINOME DU NASOPHARYNX. Le problème VEB et cancer s'étendait alors des lymphomes à certains carcinomes (L. OLD 1966).

En 1967, l'une des techniciennes de HENLE présente les symptômes classiques de la Mononucléose Infectieuse (MNI). Avant sa maladie, elle n'avait pas d'anticorps contre le virus et ceux-ci sont apparus dès les premiers symptômes. Ceci permettait d'envisager que le virus EB pouvait être aussi l'agent causal des MNI. Cette constatation a été confirmée par les grandes enquêtes séro-épidémiologiques effectuées dans des universités américaines. Elles ont montré que seuls les étudiants n'ayant pas d'anticorps contre le virus EB contractaient une mononucléose infectieuse (DC. NIEDERMAN 1968). D'autres enquêtes ensuite ont apporté une

confirmation du rôle du VEB dans le déterminisme de toutes les MNI avec réaction de Paul BUNNEL DAVIDSON positive. En outre, il apparaissait que les anticorps anti VCA (Viral Capsid Antigen) décelés au début de la MNI appartenaient à la classe des IgM, ce qui démontre que la MNI est une infection primaire au virus EB (MAMPAR et COLL 1971).

Le problème VEB et lymphome de BURKITT se trouve donc posé dès 1964, alors que l'association avec la MNI l'est dès 1967.

En 1969, un comité d'anatomo-pathologistes réunis à GENEVE par l'OMS, essaie de définir la «tumeur de BURKITT». Il s'agit d'une définition purement morphologique et le caractère ubiquitaire de ce lymphome est souligné. (WHO Memorandum 1969)

C'est en 1972, que MANOLOV met en évidence dans les cellules des lymphomes de BURKITT, à l'extrémité du bras long du chromosome 14, du matériel supplémentaire (G. MANOLOV 1972). L'apport de la cytogénétique à la connaissance du lymphome de BURKITT ne cesse de s'accroître depuis.

En 1972, STEVENS isole aux U.S.A la «leucémie à cellules de BURKITT» chez une fille de 17 ans dont le frère âgé de 8 ans développait au même moment un lymphome de BURKITT typique. La sérologie VEB n'était en faveur d'une association avec le virus dans aucun des deux cas (D. STEVENS 1972).

En 1975, FLANDRIN confirme l'existence de cette forme de leucémie chez 6 malades et montre qu'il s'agit d'une prolifération monoclonale de cellules B (G. FLANDRIN 1975). La classification FAB reconnaît en 1976, la leucémie L3 ou leucémie de type BURKITT (J.BENETT 1976).

Les travaux de laboratoire effectués depuis 1972 ont apporté de nouvelles informations sur le pouvoir oncogène du VEB en montrant qu'il peut produire des tumeurs lymphoréticulaires chez certains primates, et qu'il a aussi la propriété d'induire in vitro la prolifération continue de lymphocytes B humains, conduisant à l'établissement de lignées lymphoïdes continues. Cependant, ces cellules ainsi «immortalisées», bien qu'elles soient capables de proliférer in vitro, n'ont pas tous les caractères des cellules du LB, n'ayant pas atteint un degré de transformation suffisant et leur

permettant de proliférer in vivo, chez des animaux immuno-déficients, par exemple. Le virus EB apparaît donc comme potentiellement capable d'induire (certainement lors de la phase d'initiation) le LB, mais d'autres facteurs sont nécessaires (agents promoteurs) pour que la cellule de BURKITT atteigne un degré de transformation suffisant correspondant à la malignité. En tenant compte des caractères cliniques et histo-pathologiques bien définis du lymphome de BURKITT on a pu le trouver sous forme sporadique, d'abord en Amérique, puis en Europe et en Asie. Une localisation abdominale y est plus fréquemment observée qu'en Afrique, mais surtout, la présence du génome du VEB dans les cellules tumorales n'a pu y être démontrée jusqu'ici que dans quelques cas exceptionnels. Notons toutefois que cette recherche n'est effectuée que trop rarement pour qu'on puisse estimer la fréquence réelle de cette association (G. LENOIR - T. PHILIP 1979). On admet donc qu'un pourcentage très mal défini actuellement de lymphomes non africains (sporadiques) est associé au VEB, alors que 96-97 % des lymphomes de BURKITT africains (endémiques) le sont.

Les études récentes indiquent de plus que la translocation 8 ; 14, pourrait être le meilleur marqueur de la cellule de BURKITT car celle-ci est retrouvée dans la majorité des lymphomes et même des leucémies de type BURKITT, quelle que soit leur origine géographique et, indépendamment de l'association avec le VEB (G. LENOIR - T. PHILIP 1979). Toutes ces études ne sont malheureusement basées que sur un très petit nombre de cas.

On voit au terme de cet historique rapide, que l'ensemble des problèmes concernant le lymphome de BURKITT est posé en 1972. Il est donc étonnant de constater que l'individualisation de ce lymphome, en France, puisse être un sujet d'actualité en 1980. Cependant :

1) Si l'individualisation anatomique était parfaitement claire dès 1964, pour O'CONOR et dès 1969 pour les experts de l'OMS, on a continué depuis à rapporter la plupart des lymphomes de BURKITT chez l'enfant sous le nom de «Lymphome Malin indifférencié» sans autre précision. En conséquence, il semble exister moins de 600 cas dans la littérature, publiés sous le nom de «Lymphome de BURKITT» ou de «Lymphome Malin

Indifférencié de type BURKITT». (R. SOHIER 1980).

Nous montrons ici, pourtant, à partir d'un travail personnel, que le lymphome de BURKITT est une entité anatomique extrêmement fréquente chez l'enfant européen.

2) Si l'individualisation clinique semblait claire aussi pour O'CONOR dès 1964, la plupart des auteurs ont réservé pendant longtemps le terme de lymphome de BURKITT aux malades porteurs d'une tumeur du maxillaire (R. SOHIER 1980). Cette restriction était d'ailleurs en contradiction avec les premières descriptions de BURKITT (D. BURKITT 1958)

L'entité anatomo-clinique était cependant parfois, reconnue aux U.S.A (D. ABLASHI 1974 - Y. HIRSHAUDI 1973). L'absence d'anticorps anti VEB chez la plupart de ces patients justifiait pour tous l'individualisation du «Lymphome de BURKITT Américain» qui semblait s'opposer au Lymphome de Burkitt Africain Endémique (P. LEVINE 1974). Tout naturellement, les cas reconnus dans d'autres pays non africains furent alors qualifiés de «Lymphome de BURKITT non endémique». Les 600 cas environ dont nous avons parlé, n'ont pas grande signification clinique puisque l'individualisation anatomique n'est vraiment admise que depuis quelques années et que les «lymphomes diffus indifférenciés» sont extrêmement fréquents dans la littérature.

Nous rapportons ici, 51 cas de lymphome de BURKITT chez l'enfant. Il s'agit, si l'on s'en tient aux cas publiés, de la plus grande série clinique de la littérature européenne. Nous savons cependant, que la série de l'Institut Gustave ROUSSY, encore non publiée, est plus importante que la nôtre.

3) Dès 1971, les problèmes posés par la pathogénie du lymphome de BURKITT semblaient dominés par le rôle du virus d'Epstein Barr et des anomalies cytogénétiques. Ces deux questions sont développées ici, apportant la contribution d'une équipe dont nous faisons partie. Elle rapporte :

- d'une part, une série de 51 patients dont 21 ont eu au moins une sérologie VEB. Pour 6 de ces malades, elle évoque une association entre le virus et le lymphome. La réalité de cette association a pu être définitivement prouvée pour un malade. Six malades porteurs d'un LB soigné après août 1979 dans le service de Pédiatrie du Centre Léon BERARD sont également étudiés.

Quatre de ces malades, d'origine nord-africaine, ont une sérologie très évocatrice d'une association LB/VEB.

- **d'autre part**, un cas exceptionnel de translocation 8 ; 22 décrite dans les cellules d'un enfant porteur d'un LB non associé au VEB. Ce travail du laboratoire de cytogénétique du Centre Léon BERARD (S. BERTRAND 1980) permet de discuter des derniers apports de la cytogénétique.

Ces trois aspects, anatomiques, cliniques et pathogéniques constituent le troisième chapitre de cette thèse .

INDIVIDUALISATION ANATOMIQUE

Elle est actuellement une réalité puisque toutes les classifications majeures, à l'exception de celle de LUKES, font du lymphome de BURKITT une entité particulière. (voir tableau IX, chapitre 1, page 47). LUKES reconnaît d'ailleurs que « les petites cellules B non clivées » correspondent au lymphome de BURKITT (P. BRYON - communication personnelle).

Nous ne voulons pas reprendre ici ce qui a été longuement développé dans le premier chapitre, mais simplement rappeler :

- que l'aspect en ciel étoilé n'est pas pathognomonique du lymphome de BURKITT ;
- que la cellule de BURKITT s'individualise au sein d'une prolifération tumorale monomorphe et très riche en mitoses, par son cytoplasme bleuté après coloration au Giemsa, ses nucléoles multiples et assez volumineux et ses nombreuses vacuoles.

L'étude anatomique a porté sur 87 lames. 5 malades ayant été éliminés, sur 82 malades, 51 ont un LB ce qui représente 57,3 % des cas. Ce pourcentage est comparable à celui obtenu par l'équipe de Villejuif qui retrouve 147 LB sur 289 cas, soit 51 % des cas. Si l'on réunit ces deux séries, on regroupe 198 enfants, c'est-à-dire plus du tiers des cas publiés jusqu'ici dans le monde, hors d'Afrique .

En conclusion, l'individualisation anatomique du lymphome de BURKITT hors d'Afrique n'est pas récente, mais la plupart des cas ont été méconnus jusqu'ici et rapportés sous le nom de «lymphome malin diffus indifférencié».

Toutes les classifications actuelles le reconnaissant sous son nom sauf celle de LUKES et on peut penser, à la lumière de notre travail personnel, que les grandes séries de Lymphome de BURKITT vont se multiplier, en particulier chez l'enfant.

Il est surprenant que la classification internationale (voir chapitre 1) n'individualise pas vraiment l'une des seules entités qui semblait s'imposer à tous. Quoi qu'il en soit, le «lymphome à petites cellules clivées de type BURKITT» est le plus fréquent des lymphomes de l'enfant, en FRANCE.

INDIVIDUALISATION CLINIQUE

Cette individualisation repose sur une revue de la littérature ainsi que sur notre travail personnel.

A - INDIVIDUALISATION DU LYMPHOME DE BURKITT NON ENDEMIQUE DANS LA LITTERATURE

I - AMERIQUE

AMERIQUE DU NORD

1) Etats Unis d'Amérique :

Le lymphome de BURKITT est reconnu dans ce pays par de nombreux auteurs depuis 1965 (G. O'CONOR 1965 - R. DORFMANN 1965 - M. COHEN 1969) et la mise en place par LEVINE d'un registre national a permis de regrouper des informations précises depuis 1971 (P. LEVINE 1971). Les 97

premiers cas rapportés n'ont pas montré de différences cliniques notables en comparaison avec les cas africains : la tumeur abdominale ou ovarienne est la plus fréquente, mais les tumeurs du maxillaire ne sont pas rares . D'emblée, LEVINE insiste sur l'incidence de la rechute méningée chez ces malades (P. LEVINE 1974).

En 1975, 114 cas sont réunis, ce qui permet de confirmer la similitude entre les cas Africains et Américains: la prédominance des formes abdominales est affirmée et l'importance pour le pronostic de l'aspect clinique initial est soulignée pour la première fois.(P. LEVINE 1975 - J. ARSENEAU 1975 P. BANKS 1975) .

Il faut attendre 1977 enfin, pour qu'une étude très précise montre que les résultats thérapeutiques sont identiques chez l'enfant africain et américain (J. ZIEGLER 1977). Ces résultats, si l'on tient compte du stade clinique (prédominance des stades I et II) et des cas abusivement éliminés, sont tout-à-fait comparables à ce que nous avons observé en FRANCE .

2) Canada :

Dès 1967, dans ce pays, HOOGSTRATEN en rapportant 12 cas, affirme «que dans la partie centrale du Canada, le lymphome de BURKITT est le plus fréquent des lymphomes de l'enfant et qu'il est histologiquement, anatomiquement et cliniquement identique aux cas africains, bien que sans rapport avec le climat» (HOOGSTRATEN 1967).

Depuis, seuls 3 cas ont été rapportés à notre connaissance (J. JONCAS 1976 et 1977) et ce pays illustre bien les problèmes posés par la définition anatomique .

Il est intéressant de noter cependant que deux des cas de JONCAS concernent des cousins germains qui ont fait, au même âge, à cinq ans de distance, un lymphome de BURKITT d'évolution foudroyante .

AMERIQUE DU SUD

3) Brésil :

Dès 1965, LUISI individualise une série brésilienne de lymphomes de BURKITT . Mais tous les malades ont une tumeur du maxillaire (A. LUISI 1965), comme pour les cas de CARVALHO et BRENTANO et c'est FAGUNDES et DALLDORF qui les premiers, rapportent une série comparable à celle des U.S.A. puisqu'un seul de leurs 33 malades a une tumeur maxillaire . (A. CARVALHO 1968 - L. BRENTANO 1967 - G. DALLDORF 1969 - L. FAGUNDES 1968). Tous les cas rapportés ensuite confirment l'analogie avec le «lymphome de BURKITT Américain» (A. CARVALHO 1973 - E. CHAVES 1977 - D. FERLIN 1977) :

4) Colombie :

Parmi les six premiers cas décrits en 1965, cinq ont été reconnus sur des critères purement histologiques . L'âge des patients (3 à 5 ans), la progression rapide de la maladie, l'absence d'envahissement initial de la moëlle et la prédominance des formes abdominales sont déjà notés (G. BELTRAN 1966). Cinq cas similaires seulement ont été décrits depuis à notre connaissance (V. LONDONO 1977).

5) Argentine :

Les cas rapportés sont rares et comparables aux autres cas non endémiques (E. MANZITTI 1974 - R. DRUT 1978). Il paraît important de souligner que BONESANA ne rapporte que 3 cas parmi 122 enfants dont la majorité pourtant se présente avec une masse abdominale initiale (A: BONESANA 1978):

II - EUROPE DE L'OUEST

1) Danemark :

Trois cas furent rapportés dès 1967 et se caractérisent par une évolution foudroyante (M. JENSEN 1967). Le cas rapporté par PHILIP est l'un des premiers qui met en évidence, dans la tumeur, le marqueur chromosomique 14 q+ (P. PHILIP

1977). Enfin, récemment, 4 nouveaux cas permettent aux auteurs de dire qu'en dehors de l'association avec le VEB (non retrouvée), ils sont similaires à ceux décrits en Afrique (G. PALLESEN 1979).

2) Finlande :

Un seul cas a été rapporté à notre connaissance dès 1967 (J. ALQUIST 1967). Il était probablement associé au VEB, comme le démontrait l'étude serologique .

3) France :

Les cas rapportés jusqu'ici sont rares puisque la reconnaissance histologique est récente .Il faut souligner cependant que WILLEMIN en rapporte un cas dès 1969 (G. WILLEMIN 1969) alors que SOUILLET en 1977 en rapporte plusieurs (G.SOUILLET 1977). Ce dernier fait remarquer cependant que «l'individualisation nosologique des lymphosarcomes de BURKITT non africains est difficile à établir». En dehors d'un cas personnel (G. LENOIR 1979), nous n'avons connaissance que d'une seule série récemment publiée (A. BERNARD 1979). Nous l'avons dit, si l'on réunit nos cas (ce travail) et ceux de l'Institut Gustave ROUSSY, une série homogène de près de 200 malades est en cours de publication .

4) Allemagne :

Dès 1968, on note un cas indiscutable chez une femme de 24 ans (H. BRABAND 1968) et le premier cas pédiatrique est celui de GOETZ, en 1970, chez un enfant de 10 ans dont la tumeur est associée au VEB (O. GOETZ 1970) . En dehors des cas de GALLMEIR, de SCHIEF et de WALDMANN, ce sont les travaux de BORNKAMM qui apportent le plus de renseignements sur le lymphome de BURKITT dans ce pays (W. GALLMEIR 1970 - A. SCHIEF 1976 - W. WALDMANN 1979 et G.BORNKAMM 1976).

5) Grande Bretagne :

Dès 1966, WRIGHT reconnaît 9 lymphomes de BURKITT parmi 50 cas de lymphomes chez des enfants (D.WRIGHT 1966). Ces cas sont tout-à-fait similaires aux cas africains et dès 1967, celui-ci plaide pour une individualisation du LB parmi les lymphomes malins de l'enfant (D.WRIGHT 1967).Mais, depuis très peu de cas ont été rapportés chez l'enfant (J.BOUND 1967 - C.COLLINS 1967 - A.BLUMMING 1972). On note, par contre, une série de 8 cas

(R.BREARLEY 1977), et un exemple récent chez l'adulte (R.SCULLY 1980).

6) Hollande :

Nous n'avons retrouvé qu'un seul cas concernant un enfant de 14 ans qui avait une tumeur du maxillaire (J. DELEMARRE 1967).

7) Italie ,

GRAMPA en 1970 rapporte l'histoire d'un enfant de 11 ans et pense qu'il s'agit du premier cas décrit en Italie (G.GRAMPA 1970). Nous en avons retrouvé 22 autres dans la littérature depuis (G. LAURENTI 1972 - M. FIORENTINO 1978 - M. GASPARINI 1979).

8) Norvège :

Le cas rapporté en 1967 par EVENSEN concerne une jeune fille de 19 ans qui se présentait avec une tumeur ovarienne bilatérale (A. EVENSEN 1967). IVERSEN, en 1968, étudie les lymphomes malins dans son pays et fait une étude rétrospective des cas de LB en utilisant le registre national des cancers : il estime l'incidence du LB à un cas par an pour 3,7 millions d'habitants ayant moins de 20 ans (O. IVERSEN 1968) . Ceci n'est pas en accord, bien sûr, avec le seul cas rapporté depuis (H. STALSBERG 1973).

9) Suède :

Ce pays illustre bien aussi l'intérêt porté initialement à ce lymphome puisqu'un cas avec tumeur du maxillaire est rapporté en 1967 (C. AHLSTRÖM 1967) et que l'incidence est également étudiée en 1969 où OSTHER l'apprécie à un cas par an pour 4 millions d'habitants de moins de 15 ans (K. OSTHER 1969) . Les discussions nosologiques et anatomiques font qu'on ne trouve plus aucune publication depuis faisant mention du lymphome de BURKITT chez l'enfant .

10) Espagne :

Le cas rapporté en 1976 par CUEVAS concerne un enfant de 4 ans avec tumeur du maxillaire . Il paraît être le seul publié dans ce pays (C. CUEVAS 1976).

III - MOYEN-ORIENT

A notre connaissance, 5 cas ont été rapportés en TURQUIE (B. SAY 1967 - C. CEHRELIC 1975 - A. CAVDAR 1971 - B. TINAZTEPE 1973 et S. ACCAR 1977) alors qu'on en connaît plus de 50 en IRAK où les cas semblent cliniquement plus proches des BURKITT américains que des BURKITT africains (K. QASSAB 1967 - A. ALATTAR 1979). La même constatation peut être faite pour les 26 cas décrits en ISRAEL (E. FREUNDLICH 1973 - N. GOLDBLUM 1977 - T. GOLTLIEB 1976 - E. AGHAI 1974) et pour le seul cas connu en JORDANIE (V. KALBIAN 1967).

IV - ASIE

Les cas sont peu nombreux et probablement sous estimés aussi puisque 42 % des cas publiés concernent des tumeurs du maxillaire . On doit noter cependant que :

- 11 cas ont été rapportés en INDE dont 10 chez l'enfant (B. BAI 1967 - J. SINGH 1972 - S. SUBBUSWAMY 1974 - A. NANDY 1975- S. TYAGI 1976 - G. TALVAKAR 1976).

- 25 cas ont été rapportés au JAPON (Y. ENDO 1973 - T. TANAKA 1976 - I. MIYOSHI , S. NAKAMURA 1976 - E. OKTAKE 1977 - I. MIYOSHI 1978) .

- Enfin, un cas en MALAISIE, 15 cas à SINGAPOUR et un cas en THAÏLANDE sont connus (A. KRISHNAPPA 1967 - K. SHANMUGARATNAM 1967 - B. ARAMSRI 1967).

V - AUSTRALIE

1 cas avec tumeur du maxillaire a été rapporté en 1967 par HALL et très peu de cas ont pu être retrouvés depuis (R. HALL 1967).

VI - CONCLUSIONS DE L'ETUDE DE LA LITTERATURE

Cette étude, la plus complète possible de la littérature, conduit à retenir 533 cas de lymphomes de BURKITT non endémiques ayant fait l'objet d'une publication : le tableau XLVII résume les connaissances que l'on peut en retirer. Tous les auteurs font références aux travaux concernant le lymphome de BURKITT en Afrique et comparent ce qu'ils observent aux cas endémiques . On peut dire :

- que la répartition selon l'âge est variable selon les régions (tableau XLVII), les LB apparaissent avant 8 ans «sont les plus nombreux» si l'on ne tient pas compte du biais de sélections lors des publications : au Moyen-Orient (88,8 %), en Amérique du Sud (78,9 %), en Asie (51,6 %), en Europe (46,6 %), et en Amérique du Nord (37 %) . Si la majorité des LB apparait avant l'âge de 15 ans, dans les différentes régions, les lymphomes survenant après 20 ans ne sont pas exceptionnels : 14,7 % en Amérique du Nord, 10 % en Asie, 6 % en Europe, 5 % en Amérique du Sud et 4 % au Moyen Orient.

- que la répartition par sexe est constamment déséquilibrée avec un pourcentage de mâles variant de 62,8 % (au Moyen-Orient) à 82,6 % (en Amérique du Sud) (tableau XLVII).

- que la localisation abdominale est bien la plus fréquente partout avec des chiffres variant entre 42 et 77 % . On peut penser que la localisation maxillaire est fréquente en Asie et en Amérique du Sud (tableau XLVII), mais on ne peut pas affirmer qu'il ne s'agisse pas simplement d'une publication préférentielle de cette forme clinique dans ces régions. De toute façon, les lésions du maxillaire fréquentes en Afrique (en particulier, chez les très jeunes sujets) le sont beaucoup moins dans les 5 continents étudiés (tableau XLVII).

Bien que la fréquence de ce lymphome ait été manifestement sous-estimée jusqu'ici dans la littérature, on voit donc qu'un tableau clinique clair apparait et que l'individualisation clinique du LB est justifiée .

Nous en apportons l'illustration à partir de 51 cas personnels.

Distribution	Selon l'âge (406 cas)				Selon le sexe (475 cas)		Selon le site init.			Total	Références
Régions	<8	9-15	16-19	>20	garçon	filles	Max	Abd	autres		
EUROPE	62	50	13	8	96	31	14	71	37	133	sont indiquées dans le texte et classées par or- dre alphabétique dans la bibliogra- phie du chapitre 3
M. ORIENT	48	2	2	2	44	26	6	42	6	82	
ASIE	16	11	1	3	22	9	13	13	5	53	
AUSTRALIE		1			1		1			1	
AMERIQUE NORD	55	47	25	22	97	45	10	78	23	200	
AMERIQUE SUD	30	5	1	2	86	18	15	17	1	64	
TOTAL	211	116	42	37	346	129	59	221	72	533	
POURCENTAGE	51,9	28,5	10,3	9,1	72,8	27,1	16,7	62,7	20,4		

TABLEAU XLVII : LYMPHOMES DE BURKITT DECRITS DANS LA LITTÉRATURE,
HORS DES ZONES ENDEMIQUES AFRICAINES (Janvier 1980)

B - TRAVAIL PERSONNEL : INDIVIDUALISATION DE 51 CAS DE LYMPHOME DE BURKITT DANS LA SERIE LYONNAISE
(47 cas chez l'enfant caucasien et 4 chez l'enfant nord-africain).

Les figures 34 à 40 et le tableau XLVIII se suffisent presque à eux-mêmes ; nous ne ferons que de très brefs commentaires :

1) le pic de fréquence avant 8 ans correspond tout-à-fait aux formes habituelles hors d'Afrique (comparer les tableaux XLVII et fig. 34 avec leur mode de début très caractéristique

HISTOLOGIE	AGE / (MOYENNE)	STADES				MODE DE DÉBUT							
						ABDOMEN	THORACIQUE	O.R.L.	SOUS-CUTANÉ	ADÉNOPATHIES	NEUROLOGIQUE	MAXILLAIRES	AUTRES
		I	II	III	IV								
BURKITT	8,3 ans	10,3%	17,2%	55,1%	17,2%	62%	3,4%	6,8%	6,8%	3,4%	3,4%	6,8%	10,3%
PSEUDO-BURKITT	8,7 ans	18%	13,6%	54,5%	13,6%	68%	0	13,6%	4,5%	9%	4,5%	0	0

TAB. XLVIII - Lymphomes de Burkitt : Corrélation entre l'histologie, le stade, l'âge et la présentation initiale.

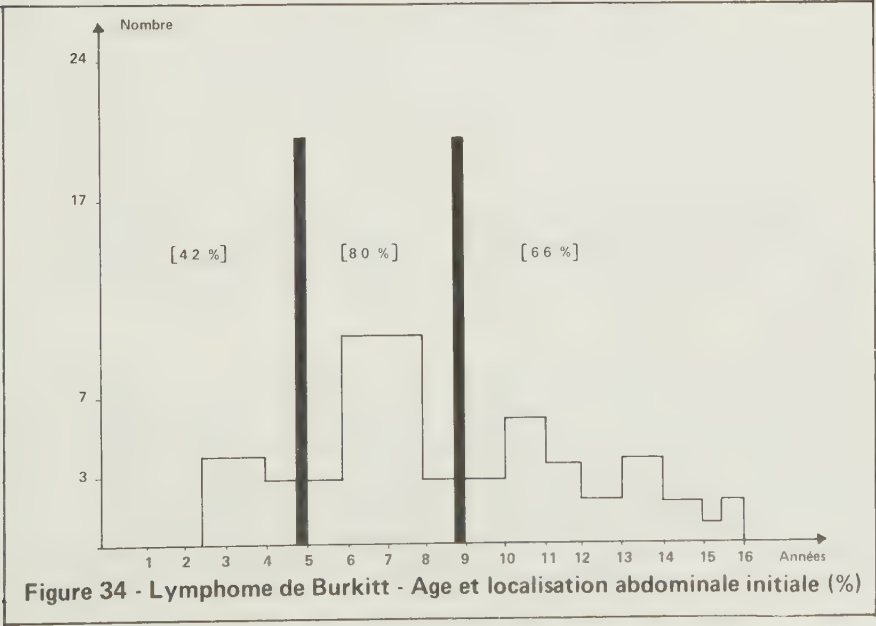
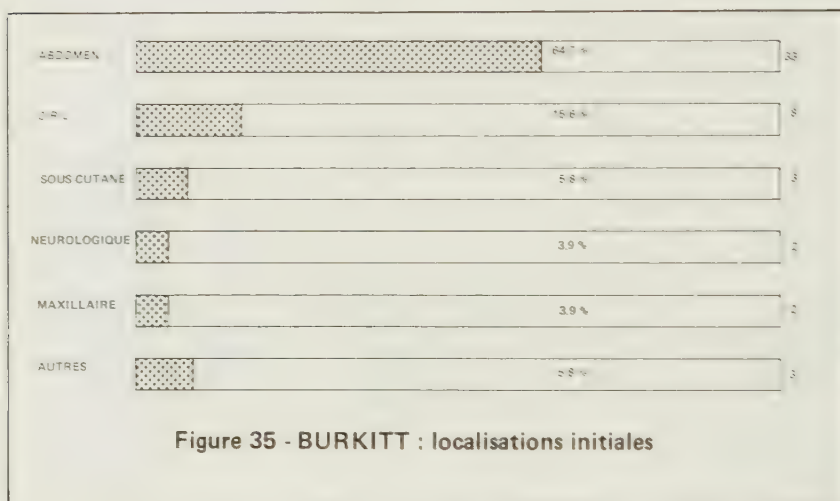


Figure 34 - Lymphome de Burkitt - Age et localisation abdominale initiale (%)

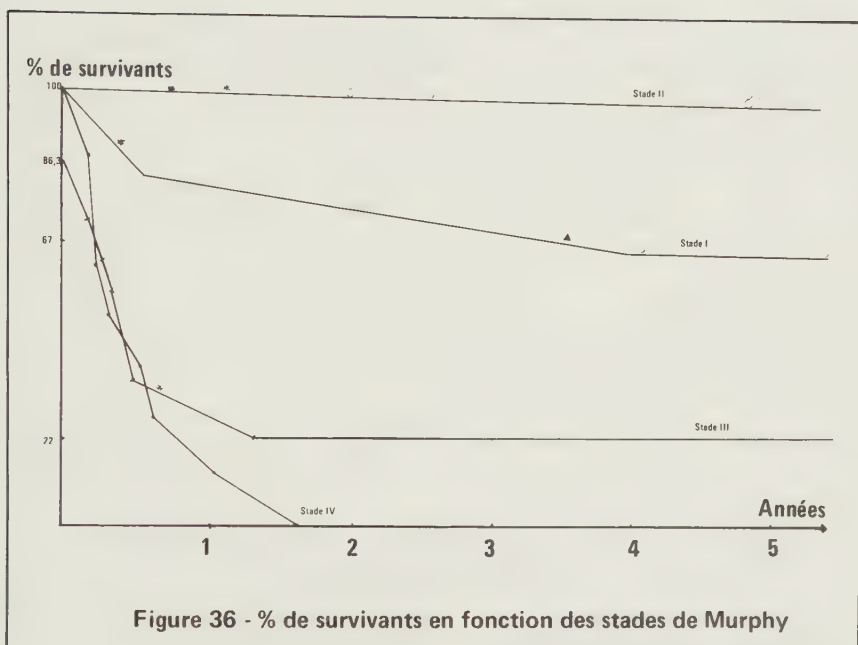
(80 % de formes abdominales) . Il faut noter enfin que dans le groupe des enfants de moins de 5 ans, nous n'avons observé aucune tumeur du maxillaire, contrairement aux cas africains.

2) les localisations initiales sont détaillées sur la figure 35 qui confirme la prédominance des formes abdominales (64,7 %) et la rareté des formes avec tumeur du maxillaire (3,9 %).



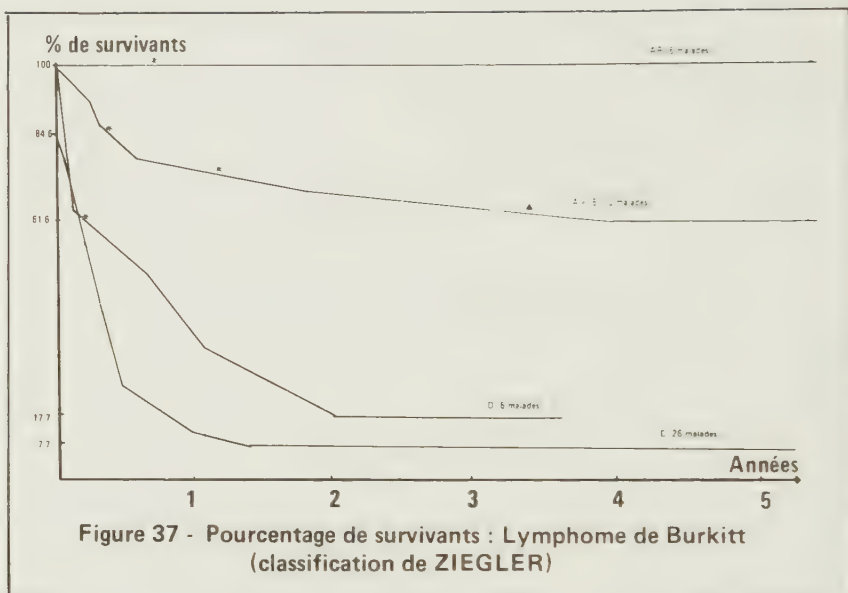
3) Cette présentation initiale conditionne, comme nous l'avons déjà dit (voir chapitre 2) le stade clinique initial (tableau XLVIII). Il n'y a pas de différence significative (voir chapitre 1) entre les BURKITT à grandes et à petites cellules .

4) La classification en 4 stades de MURPHY isole cette fois encore nettement 4 groupes selon le pronostic . Tous les stades II sont des formes abdominales limitées dont nous avons déjà souligné le bon pronostic (voir chapitre 2). La figure 36 indique qu'il y a dans le groupe 100 % de survivants contre 67 % seulement des stades I, 22 % des stades III et 0 % des stades IV .

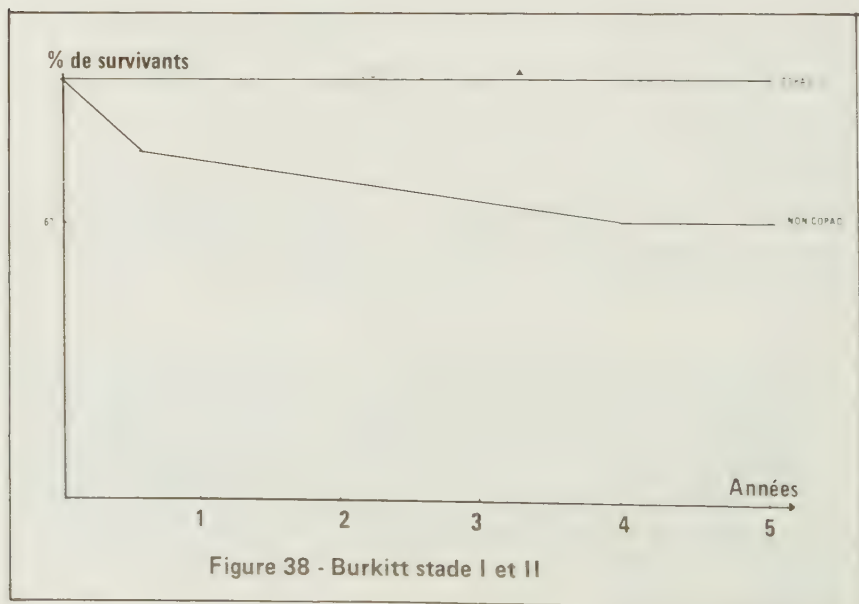


La classification de ZIEGLER souvent employée par certaines écoles américaines est ici tout-à-fait superposable à celle de MURPHY (figure 37). On rappelle que le stade A correspond à une tumeur abdominale limitée. Si la tumeur a été enlevée à plus de 90 %, on parle de stade AR. S'il y a plusieurs atteintes tumorales intra-abdominales, c'est un stade C, alors qu'une atteinte non abdominale fait classer le malade au stade B. S'il y a atteinte à la fois abdominale et extra-abdominale, il s'agit d'un stade D (J. ZIEGLER 1977).

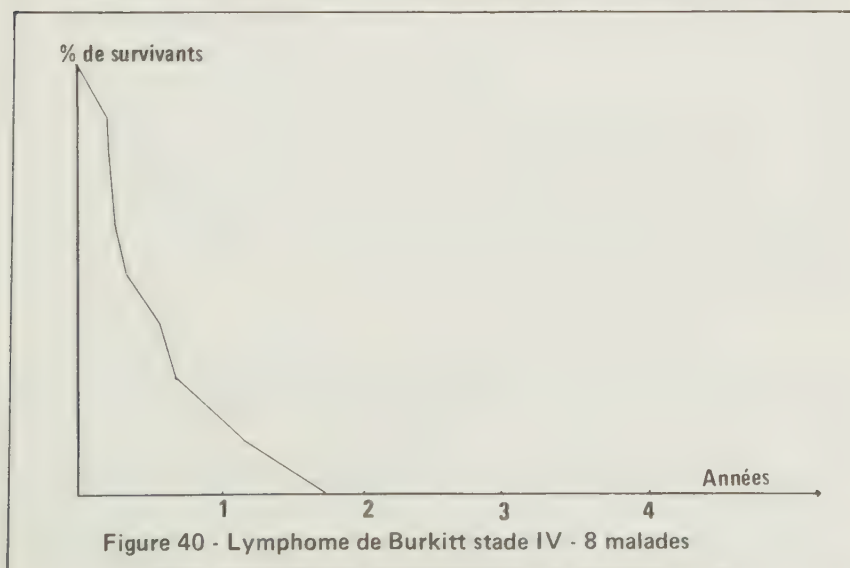
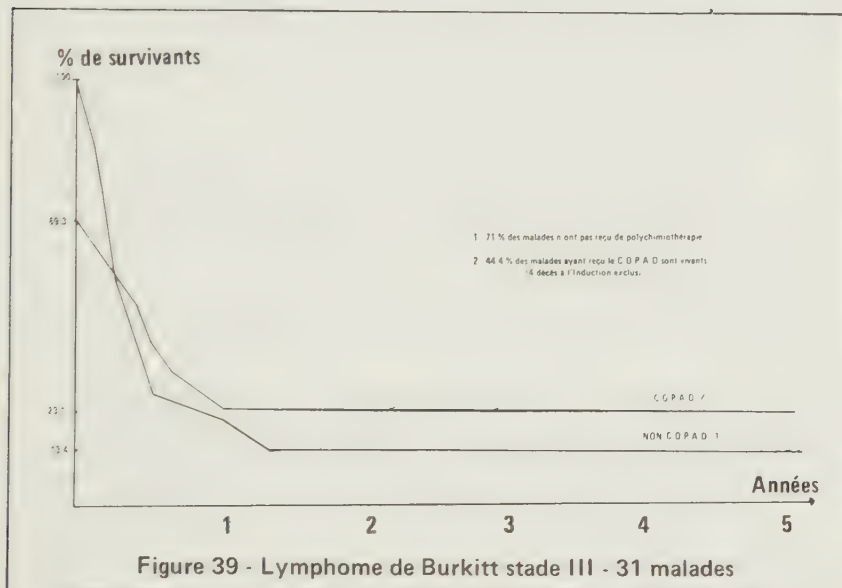
5) Enfin, la comparaison des résultats selon le type de traitement (figures 38, 39, 40) n'est pas très facile à interpréter surtout pour les stades III. En effet, 77 % des malades appartiennent à la série historique, ce qui explique que le plateau soit particulièrement mauvais. Il faut dire cependant que 44,4 % des malades qui ont effectivement reçu le protocole COPAD sont vivants et que ce chiffre est équivalent à celui de la série globale (voir chapitre 2). Malgré ces réserves :



- la figure 38 confirme pour les stades I et II, les très bons résultats du protocole COPAD ;



- la figure 40 confirme notre expérience globale du protocole COPAD dans les stades IV où tous les malades sont morts avant 24 mois .



Tel est l'aspect clinique du lymphome de BURKITT non endémique dont l'individualisation se justifie donc bien pour l'histologiste et pour le clinicien . Il intéresse également le fondamentaliste car il s'agit d'une entité pathogénique comme nous allons le voir maintenant .

INDIVIDUALISATION PATHOGENIQUE

A - GENERALITES

Le virus herpes d'Epstein-Barr (VEB), agent causal de la mononucléose infectieuse typique est associé à deux tumeurs : le lymphome de BURKITT (LB) et le cancer du rhinopharynx (NPC) .

Il fut découvert, en 1964, à partir d'une culture de cellules provenant d'un lymphome de BURKITT africain . Ces cellules furent analysées au microscope électronique et un virus à ADN fut mis en évidence (M.A. EPSTEIN 1964). Ce virus est formé d'un nucléoïde central, composé d'une protéine associée à l'ADN dont le poids moléculaire est de 100×10^6 daltons formant un toroïde . Une capside à symétrie cubique, entourée d'un tégument, composée de 162 capsomères forme un icosaèdre régulier enfermant le nucléoïde : c'est la nucléocapside caractéristique des herpes virus (D. ROIZMAN 1964). La taille du virion complet avec son enveloppe est d'environ 150 nm.

C'est en 1966 que l'étude de ses propriétés immunologiques prouve qu'il s'agit d'un virus herpes de type nouveau et qu'on lui donne le nom d'EPSTEIN et BARR (G. et W. HENLE 1966).

Le VEB est transmis horizontalement et infecte toutes les populations. L'infection primaire survient généralement dans l'enfance sans aucune manifestation clinique, mais s'accompagne toujours d'une séroconversion qui persiste pendant toute la vie

de l'individu. Comme tous les herpes virus, le VEB persiste aussi à l'état latent à l'intérieur de certaines cellules, dont les Lymphocytes B, porteurs du génome viral. C'est à partir de cette infection latente que peut survenir une infection active dans la sphère ORL, avec émission de particules virales dans la salive. Si l'infection primaire survient plus tard, dans l'adolescence ou chez l'adulte jeune, elle s'accompagne une fois sur deux d'une maladie apparente : la mononucléose infectieuse (MNI). Comme l'infection primaire est quasi constante chez le jeune enfant des classes socio-économiques les moins favorisées, la MNI apparaît comme étant l'expression clinique d'une infection primaire à VEB évoluant chez des sujets âgés de 15 à 25 ans dans les classes privilégiées des sociétés à haut niveau économique et qui n'ont été en contact avec ce virus que tardivement et habituellement sous la forme d'une infection massive (échange de salive).

L'infection latente s'explique sûrement par la persistance du virus au sein des lymphocytes B qui ont d'ailleurs un récepteur spécifique pour le VEB (D. CRAWFORD 1978). Un très petit nombre (0, 00001 %) de lymphocytes B du sang circulant porte le génome viral in vivo, si l'on se réfère au pouvoir «transformant» de ces lymphocytes sur les lymphocytes du cordon (GROCCHI et COLL 1977). Ils sont responsables in vitro de l'établissement des lignées continues de cellules B connues sous le nom de lignées lymphoblastoïdes.

Lors de l'infection active, différents antigènes du virus peuvent être mis en évidence. Ils sont détaillés par ERNBERG (I. ERNBERG 1979). Nous ne voulons parler ici que des 3 antigènes principaux : l'antigène de la capside (Viral Capsid Antigen : VCA), l'antigène précoce (Early Antigen : EA) et l'antigène nucléaire (Epstein Barr nuclear antigen : EBNA).

- l'antigène de la capside (VCA) fut le premier antigène décrit grâce à une technique d'immunofluorescence indirecte (G. et W. HENLE 1966) et on le trouve parfois dans la littérature sous le nom «d'antigène EBV» : Il n'est présent que dans les cellules dans lesquelles le virus accomplit son cycle complet, conduisant à la lyse de la cellule et à la production de virions (lignée lymphoblastoïde dite «productrice»). (G. DE THE et G. LENOIR

1977). C'est un antigène (ou un groupe d'antigènes) tardif représenté essentiellement par les protéines de structure du virus.

- le complexe des antigènes précoces (EA), mis en évidence par l'immunofluorescence indirecte, peut être subdivisé en deux composés dont la distribution cellulaire et la spécificité antigénique est différente :

L'antigène EA (R) est limité (Restricted) au cytoplasme alors que l'antigène EA (D) (Diffus) se trouve à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau . Au cours du cycle lytique du virus, les antigènes EA (D) apparaissent les premiers .

Le composé EA (R) est détruit par le Methanol ou l'Ethanol mais résiste à l'Acétone. L'apparition des antigènes précoces est le témoin de l'entrée de la cellule dans le cycle lytique .

- l'antigène nucléaire (EBNA) ne peut être mis en évidence que par une méthode d'immunofluorescence faisant intervenir le complément sur le système antigène nucléaire - anticorps et en révélant sa fixation par un sérum anti-complément marqué à la fluoroceïne (REEDMANN et KLEIN 1973) . Tout lymphocyte ayant l'antigène EBNA porte le génome du virus EB ainsi qu'on a pu le démontrer par la technique d'hybridation (ZURHAUZEN 1970). Les caractères biochimiques de l'antigène EBNA ont été précisés par G. LENOIR (G. LENOIR 1976).

- Réponse anticorps anti antigènes du VEB :

Au début de la mononucléose infectieuse, seuls les anticorps dirigés contre VCA sont produits et atteignent rapidement un taux élevé qui est maintenu . Ces anticorps sont de nature IgM . Pendant la phase active, les anticorps dirigés contre l'EA apparaissent. Ce sont presque exclusivement des anti EA (D) qui disparaissent le plus souvent à la convalescence où l'on ne trouve que des anti VCA (de nature IgG) et où apparaissent les anti-EBNA (tableau XLIX) .

	ANTI-VCA Taux négatif 10 ou 0 Taux moyen de la population 10 à 160 Taux élevé 640	ANTI-EA Taux moyen de la population 0 à 20 Taux élevé 40 Taux très élevé 160	ANTI-EBNA Taux moyen de la population 0 à 160 Taux élevé à partir de 320
MNI début	++(Ig M)	-	-
MNI Phase active	++(Ig M)	+(D)	-
MNI Convalescence (3ème mois)	++(Ig G)	-	+
Population normale infectée	+(Ig G)	-	+
Carcinome du Nasopharynx	++(Ig G et Ig A)	+(Ig G et Ig A) (D)	++
Lymphome de BURKITT	++(Ig G)	+(R)	+

**TABLEAU XLIX - ANTICORPS ANTI-VEB DANS DIFFERENTES
SITUATIONS PRECISES**

Dans la population normale séro-positive, il existe des anti-VCA et des anti-EBNA mais pas d'anti-EA . Tout individu VEB seropositif a des anticorps anti-VCA qui persisteront toute sa vie.

Dans les carcinomes du nasopharynx, les anti-VCA et anti-EBNA sont très élevés et les anti-EA sont de nature EA (D) . Les taux varient en fonction de l'évolution de la maladie (G. DE THE 1977) .

Le lymphome de BURKITT enfin, s'accompagne d'anticorps anti-VCA très élevés, (de nature IgG) d'anticorps anti-EBNA élevés et surtout d'anti-EA de nature EA (R) le plus souvent .

Ces quelques renseignements suffiront, nous le pensons, pour que le lecteur puisse aborder les deux problèmes pathogéniques que nous souhaitons développer .

B - RELATION LYMPHOME DE BURKITT ET VIRUS EPSTEIN-BARR

Nous nous proposons d'envisager successivement les questions posées puis nos réponses préliminaires sur ce sujet .

QUEL EST LE PROBLEME ?

1) On sait que 98 % des lymphomes de BURKITT dans les zones endémiques africaines sont associées au virus EB (J. LEVY 1966 - G. HENLE 1969 - G. KAFUKO 1972) .

Il en est de même en Nouvelle Guinée qui fait partie aussi des zones endémiques (R. TENSELDAM 1966). Ceci veut dire que 98% des LB surviennent chez des sujets déjà infectés par le virus . On voit sur la figure 41 que lorsque l'incidence du LB devient importante , presque 100 % des enfants des zones endé-

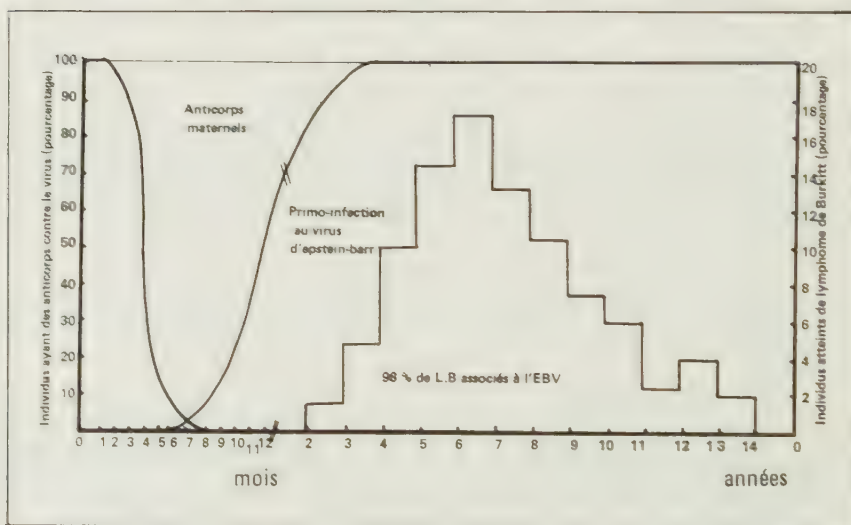


Figure 41 - Relation entre les anticorps anti VEB et le lymphome de Burkitt en Afrique (d'après G HENLE 1979)

miques ont des anticorps contre le virus (W. et G. HENLE 1979). Cette constatation ne prouve pas que le VEB est la cause du LB comme le souligne justement D. WRIGHT (D. WRIGHT 1978), mais, elle l'incrimine fortement pour jouer un rôle d'initiateur ou de promoteur dans son déterminisme (A. EPSTEIN 1978 - F. ROSEN 1977) .

On peut retenir des nombreuses études coopératives initiales, les faits suivants :

- les sujets porteurs d'un LB ont un taux élevé d'anticorps anti-VCA comparé aux autres enfants africains, même porteurs d'un lymphome de type non BURKITT .
- le taux élevé des anticorps anti-EA (R) est presque spécifique de l'association avec le VEB si le sujet est porteur d'un LB (G. et W. HENLE 1977).

La question qui se posait alors était de savoir si quelque chose différenciait les enfants qui allaient faire un lymphome de BURKITT des autres, ou si un évènement extérieur seul, s'ajoutant au VEB, déclenchait la prolifération maligne . Une réponse partielle fut apportée par l'enquête désormais célèbre de G. DE THE conduite dans la région du Nil-Ouest en OUGANDA, entre 1972 et 1977 (G. DE THE 1978) : entre Février 1972 et Septembre 1974, l'auteur a collecté le sérum de 42000 enfants âgés de moins de 8 ans . Sur ce groupe, 15 ont fait secondairement une maladie qualifiée de LB (ce qui a été confirmé 12 fois au moins) . Les anticorps anti-VEB ont été étudiés avant et après le déclenchement de la maladie . Ceux-ci apparaissent normalement chez ces sujets (7 à 24 mois avant), mais les anticorps anti-VCA sont à un taux supérieur à celui de presque tous les enfants sains servant de référence . En d'autres termes, les enfants qui ont un taux d'anticorps anti-VCA supérieur ou égal à 640 ont 30 fois plus de risque que les autres de faire un LB (G. DE THE 1978). Enfin, 10 sur 12 ont des anticorps anti-EA (R) au moment de la prolifération maligne (et pas avant) .

L'absence d'un taux élevé d'anticorps contre les autres virus du groupe Herpes (CMV, HSV) permet à DE THE de rejeter l'hypothèse d'un simple déficit de l'immunité cellulaire

chez ces malades . Ce faisant, il apporte un élément en faveur du rôle initiateur du VEB dans la cancérogénèse . En effet, le seul résultat incontestable de l'étude de DE THE, est que les sujets qui font un lymphome de BURKITT ont déjà été infectés par le virus et que le développement de ce lymphome n'est pas la conséquence directe de l'infection primaire à VEB . Mais le problème de savoir si le VEB est réactivé au sein des cellules tumorales où s'il s'agit d'un simple passager dans une cellule en croissance rapide, n'est pas tranché . Compte-tenu de la fréquence de l'infection primaire (voir figure 41), on peut dire cependant que le VEB n'est probablement qu'un facteur prédisposant parmi d'autres . Le paludisme hyper-endémique dans les régions où le LB est répandu, pourrait être l'un de ces facteurs favorisant la prolifération des lymphocytes B, en affaiblissant les défenses immunitaires (M.A. EPSTEIN 1979).

Les enquêtes actuelles en Afrique s'orientent d'ailleurs vers une campagne d'éradication du paludisme (A. GESER, Communication personnelle) . L'espoir semble représenté pour d'autres par la mise au point d'une vaccination efficace contre le VEB (M.A. EPSTEIN 1979).

2) On admet classiquement que l'association VEB et LB est exceptionnelle hors des zones endémiques d'Afrique Equatoriale.

Nous allons voir pourtant, que les arguments sur lesquels reposent ces affirmations, sont minces .

En effet, lorsqu'il est apparu qu'il n'y avait pas de différence clinique entre les LB «Africain» et «Américain», on a tout naturellement essayé de rechercher chez les enfants américains la présence du VEB. HIRSCHAUD trouve des taux «détectables» d'anticorps chez 30 % des patients en 1973, mais à des taux comparables à ceux des populations témoins (Y. HIRSCHAUD 1973).

Une étude attentive des 533 cas dont nous avons parlé, retrouve 78 cas où il est fait mention des anticorps anti-VEB (R. SOHIER 1980) : il n'y a pratiquement que 20 % de ces cas où il est fait mention des taux d'anti-EA (R) . On ne peut donc en tirer aucune conclusion valable sauf peut-être, pour dire que

21 fois (26 %) les anticorps anti-VCA sont supérieurs ou égaux à 640. *Les études sérologiques actuelles ne peuvent donc pas établir avec précision l'incidence de l'association LB - VEB, hors d'Afrique.*

De toute façon, si l'on peut tirer des études des HENLE entre autre, la conclusion que la sérologie EA (R) élevée est très évocatrice d'une association entre un LB et le VEB, on ne peut pas l'affirmer avec certitude. En effet, seule la mise en évidence de l'antigène viral au sein des cellules tumorales permet d'affirmer que l'association existe. On peut employer pour ce faire, la technique d'immunofluorescence (recherche de l'EBNA sur un frottis) ou d'hybridation moléculaire (recherche du génome viral au sein des cellules tumorales). C'est cette dernière technique qui avait permis à ANDERSON de suggérer que l'association VEB - LB était retrouvée, dans 8 à 17 % des cas aux U.S.A. (M. ANDERSON 1976). Mais, 4 malades seulement avaient été étudiés par l'hybridation moléculaire.

Une étude attentive des 533 cas publiés, conduit à retenir hors d'Afrique, 26 cas où la recherche de l'antigène viral a été effectuée correctement. Si l'on y ajoute 5 cas personnels (voir plus loin), elle est positive 9 fois sur 31 (6 fois par hybridation moléculaire associée ou non à l'immunofluorescence, 3 fois par immunofluorescence seule). Ce chiffre représente 29 % des cas mais il n'a pas de signification car la sélection des malades est très arbitraire. *On peut conclure cependant qu'on n'a pas pu jusqu'ici, avec les techniques non sérologiques, définir avec précision l'incidence de l'association LB - VEB hors des zones africaines endémiques.* Cette incidence pourrait être comprise entre 5 et 30% des cas (R.SOHIER 1980). Dans ces conditions on comprend que l'association VEB - LB n'a peut être rien d'exceptionnel.

Le problème est donc d'apprécier l'incidence de l'association VEB - LB hors des zones d'endémie et plus particulièrement pour nous, en FRANCE.

COMMENT LE RESOUDRE ?

Pour le faire, il faut reconnaître le lymphome de BURKITT précocement au stade où l'on peut encore disposer de l'histologie c'est-à-dire au stade du diagnostic clinique .

1) Les malades qu'on peut suspecter d'avoir un lymphome de BURKITT lorsque la clinique évoque le lymphome et qu'on ne dispose pas encore de l'histologie sont indiqués sur le tableau L.

QUELS SONT LES MALADES, AU STADE DU DIAGNOSTIC, SUSPECTS D'AVOIR UN LYMPHOME DE BURKITT ?

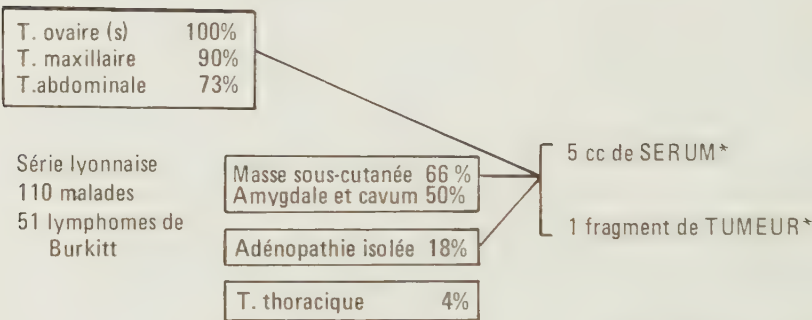


TABLEAU L - QUELS SONT LES MALADES, AU STADE DU DIAGNOSTIC, SUSPECTS D'AVOIR UN LYMPHOME DE BURKITT ?

Il tient compte uniquement de notre expérience personnelle qui pourrait sous estimer le nombre de lymphomes de BURKITT débutant par une adénopathie isolée. On peut retenir, cependant, que devant une forme thoracique isolée, il est pratiquement inutile de demander les examens concernant le VEB.

2) Un fragment de tumeur recueilli rapidement et stérilement, dans un milieu de culture, suffit avec 5 cc de Sérum pour réaliser tous les examens utiles qui sont :

- la sérologie EBV avec dosage des anti-VCA, IgG et IgM, des anti-EA (EA (D+R) et EA (R) après action du Méthanol) et des anti-EBNA (IgG et IgA) (J. SEIGNEURIN 1978).

- la recherche de l'EBNA au sein des cellules tumorales par deux méthodes complémentaires :

a) l'Immunofluorescence sur une préparation par apposition ou empreinte, réalisée à partir des cellules tumorales et comparée à un sérum témoin négatif de référence ;

b) l'Hybridation moléculaire qui permet, grâce à une sonde spécifique d'ADN ou d'ARN complémentaire (CDNA - EBV ou CRNA) de mesurer quantitativement la présence du génome viral au sein des cellules (H. ZUR HAUSEN 1970).

- la mise en culture systématique des cellules dans le but d'obtenir une lignée continue est un examen fondamental : il faut savoir que l'établissement d'une lignée présente un intérêt aussi grand dans les formes VEB- que dans les formes VEB + . Les détails techniques et la revue exhaustive des lignées établies a été faite par LEVY en 1978 (R. LEVY 1978) .

3) Tels sont les examens suffisants pour répondre aux questions actuellement posées. Une enquête est en cours au Centre International de Recherche sur le Cancer sous la direction du Docteur LENOIR. Elle permettra, dans les années qui viennent, de préciser l'incidence de l'association VEB - LB dans notre pays. Le but de cette enquête a déjà été précisé publiquement (G. LENOIR et T. PHILIP 1979).

RESULTATS PRELIMINAIRES

Ils peuvent être regroupés en 6 points :

1) Description du premier cas français de LB associé au VEB (G. LENOIR - T. PHILIP et COLL 1979).

● OBSERVATION CLINIQUE ET METHODE

Chr. B. (Observation n. 23.323. Pr FRANCOIS - Pr HERMIER n° 24 de cette thèse), un garçon âgé de 12 ans et demi, est admis à l'Hôpital Edouard HERRIOT, LYON, pour une volumineuse tumeur abdominale. Seul enfant d'un premier mariage de sa mère âgée de 34 ans, il n'a aucun antécédent pathologique, familial ou personnel

notable. Il n'a jamais quitté la France, n'a pas eu d'affections évocatrices de mononucléose infectieuse ou d'infection paludéenne et, est d'origine caucasienne.

Au mois de décembre 1978, il fait une chute sur le ventre suivie d'une douleur sous-costale droite mise sur le compte du traumatisme. Quelques jours plus tard, apparaissent de nombreux aphtes bucaux. Le 11 décembre, des selles noires sont notées par la mère. L'enfant se plaint de douleurs lombaires, surtout à droite. L'examen physique pratiqué à cette date fait état d'un amaigrissement de 3 kgs en un mois, d'un état asthénique et subfébrile et d'un syndrome rectal comportant essentiellement des faux besoins. Aucune masse abdominale n'est signalée. La numération formule sanguine est normale.

C'est le 17 décembre que Chr. B. découvre une masse dure de l'hypochondre gauche pour laquelle il est hospitalisé le 22 décembre.

Chez cet enfant très amaigri (poids : 31 kg 600, taille 145 cm.) on palpe une volumineuse masse tumorale du flanc gauche descendant jusqu'au pelvis dépassant la ligne médiane sous l'ombilic et débordant vers la fosse iliaque droite. Il est impossible d'affirmer s'il existe une hépato ou une splénomégalie. Le périmètre ombilical est de 65 cm. Il n'y a pas d'ascite, les adénopathies sont nombreuses, disséminées, mais aucune ne dépasse 1 cm de diamètre. L'examen ORL et l'auscultation cardio-pulmonaire sont normaux. La tension artérielle est à 110/60 et le pouls à 97/mn. L'examen neurologique est normal, et en particulier, dans ce contexte de faux besoins, on a pu préciser qu'il n'existait aucun signe moteur ou sensitif évoquant une atteinte médullaire. Le testicule droit est de consistance normale. A gauche, il existe une petite hydrocèle de compression. La VS est normale (11 mm dans la première heure). Il n'y a pas d'anémie $11\ 000\ \text{GB/mm}^3$ (82 % de P.N.). Les plaquettes sont normales. De même, le myélogramme, le bilan de coagulation, l'amylasémie, la bactériologie urinaire et le compte d'Addis. L'uricémie (144 mg/l) est augmentée et on note des cristaux d'acide urique dans les urines. L'alpha-foeto-protéine (4 $\mu\text{g/l}$) est normale. Les im-

muno-électrophorèses du sérum et des urines sont normales. L'électrocardiogramme et la radiographie pulmonaire sont également normaux. Si le lavement baryté est peu modifié, l'urographie intra-veineuse montre une masse des parties molles du flanc gauche au niveau de L4. La masse est intrapéritonéale et antérieure. L'échotomographie ne permet pas de différencier cette tumeur de la rate.

Le diagnostic clinique étant celui de lymphome malin, une biopsie chirurgicale est alors pratiquée le 2 Janvier. L'intervention met en évidence une volumineuse tumeur, manifestement un lymphosarcome du grêle. Elle est volumineuse, dépasse la ligne médiane et s'étend en bas jusqu'à la fosse iliaque droite. Elle n'est pas mobilisable. L'intervention se résume à l'évacuation d'un liquide louche puis en une biopsie. Au réveil, la tension est stable mais apparaissent brutalement une augmentation du rythme respiratoire (60/mn), une tachycardie (150/mn) et surtout une dilatation considérable de toutes les veines du réseau supérieur. En moins de deux minutes, l'enfant présente un arrêt cardio-respiratoire avec mydriase bilatérale aréactive immédiate. Malgré la ventilation artificielle, l'arrêt cardiaque persiste. La cause de la mort est attribuée à une embolie pulmonaire foudroyante, compte tenu, notamment, de la radiographie post-mortem. Il n'y a pas eu de vérification anatomique.

SEROLOGIE VEB :

Les titres anticorps anti-VCA, EA et EBNA, ont été évalués en utilisant les techniques d'immunofluorescence indirecte décrites précédemment (J. SEIGNEURIN 1978) .

Recherche de l'EBNA dans les cellules tumorales :

Une empreinte de la biopsie a été effectuée puis fixée pendant 10 minutes dans un mélange d'acétone-méthanol (50/50v.v). La recherche de l'EBNA a été effectuée par immunofluorescence anti complément (B. REEDMAN 1973) en utilisant un sérum humain anti EBNA (RK 001 - titre anti-EBNA : 640) dilué au 1/10 et un sérum humain négatif comme témoin.

Détection du génome VEB dans la tumeur :

Un fragment de la biopsie a été envoyé congelé au laboratoire du Dr G.W. BORNKAMM. Après extraction de l'ADN de la tumeur, la recherche de l'ADN du VEB a été effectuée par cinétique de réassociation (G. BORNKAMM 1976). La quantité d'ADN tumoral disponible et la sensibilité du test auraient permis de détecter l'équivalent de moins de deux copies de génome VEB par cellule .

● RESULTATS

L'étude histologique, après inclusion en paraffine et en résine epoxy, confirme le diagnostic de lymphome malin non hodgkinien, en montrant une nappe diffuse de cellules mononucléées avec nombreuses mitoses et présence de nombreux macrophages dispersés, surchargés de cellules phagocytées, donnant un aspect en «ciel étoilé». Il s'agit de cellules mononucléées au cytoplasme hyperbasophile et vacuolisé ayant les caractéristiques décrites dans le lymphome de BURKITT . Une étude histomorphométrique de la taille moyenne et de la forme des noyaux confirme la discrimination dans la catégorie «small non cleaved» de type BURKITT typique (Pr BRYON).

Quatre myélogrammes pratiqués au moment de l'anesthésie se révèlent normaux. L'analyse des marqueurs immunologiques des cellules obtenues à partir d'un fragment de biopsie indique que la majorité des cellules sont des lymphocytes de type B (Dr J.F. DORE).

La sérologie VEB (tableau LI) est caractéristique d'un lymphome de BURKITT. Les anticorps anti-VCA à titres élevés sont essentiellement de type IgG. Les anticorps anti-EA sont dirigés presque uniquement contre le composé EA (R). De plus, les titres anti-EA sont supérieurs aux titres anti-VCA, ce qui est confirmé par la diminution du titre anti-VCA mesuré sur un frottis fixé au méthanol. Le titre anticorps anti-EBNA est de 640.

Anticorps anti-VEB		Titres
anti-VCA	IgG	1280 (320*)
	IgM	5
	IgA	20
anti-EA	Diffus D	5
	Restreint D + R	2560
anti-EBNA		640

* Titre obtenu sur frottis fixé au méthanol.

**TABLEAU LI - ANTICORPS ANTI-VIRUS EB DANS LE SÉRUM
DU MALADE PRÉLEVÉ LE 2 .01.1979**

Par immuno-fluorescence anti-complément, l'antigène EBNA a été détecté dans les cellules tumorales. L'aspect est brillant et toutes les cellules sont fluorescentes (figure 42). Aucune fluorescence nucléaire n'apparaît avec un sérum négatif témoin (figure 42).

La recherche du génome du virus EB dans la tumeur par cinétique de réassociation a permis de détecter l'équivalent de 100 génomes VEB par cellule tumorale (figure 43).

La recherche de marqueurs cytogénétiques, en particulier la recherche de translocation (8;14) n'a pu être effectuée.

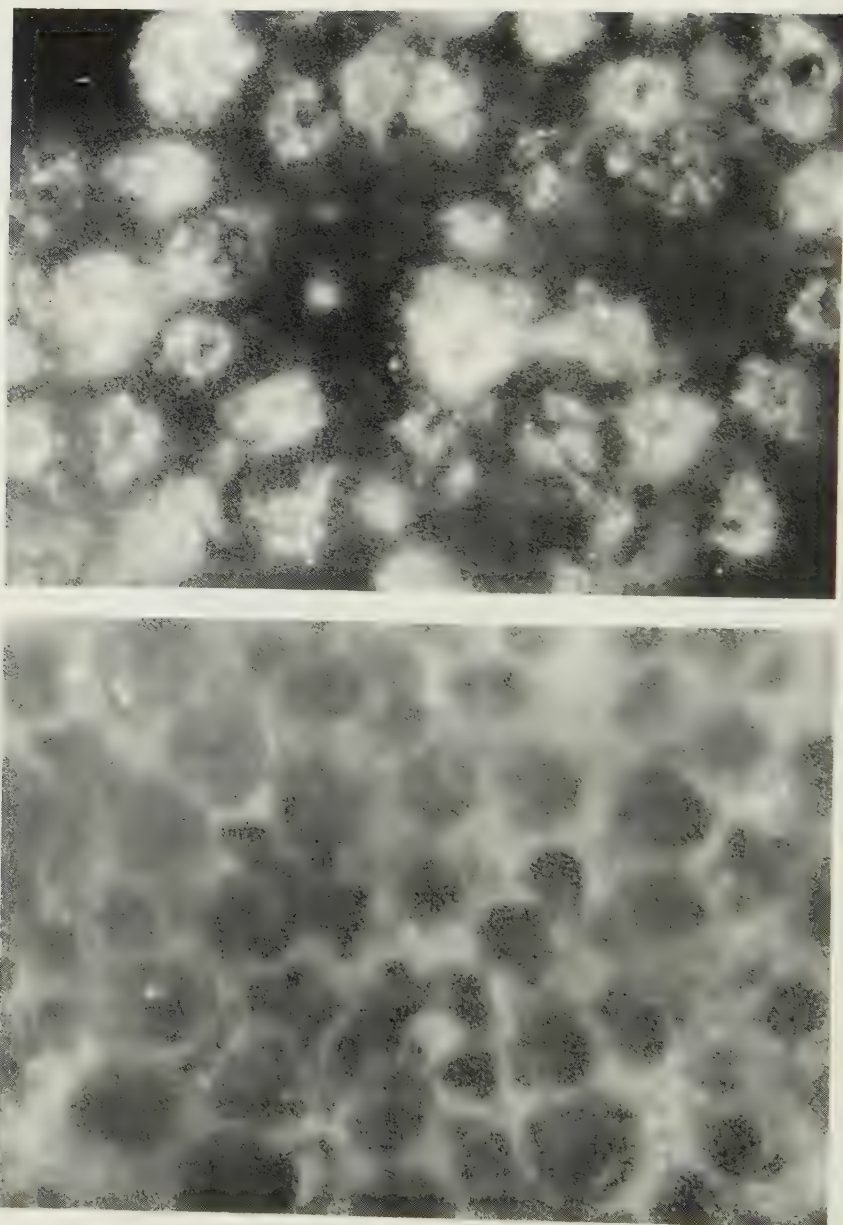


FIGURE 42

Mise en évidence de l'antigène nucléaire spécifique du virus EB (EBNA) par immunofluorescence sur une empreinte de la tumeur :

- A - Sérum positif : fluorescence nucléaire caractéristique de l'ENBA,
- B - Sérum négatif : absence de toute fluorescence nucléaire.

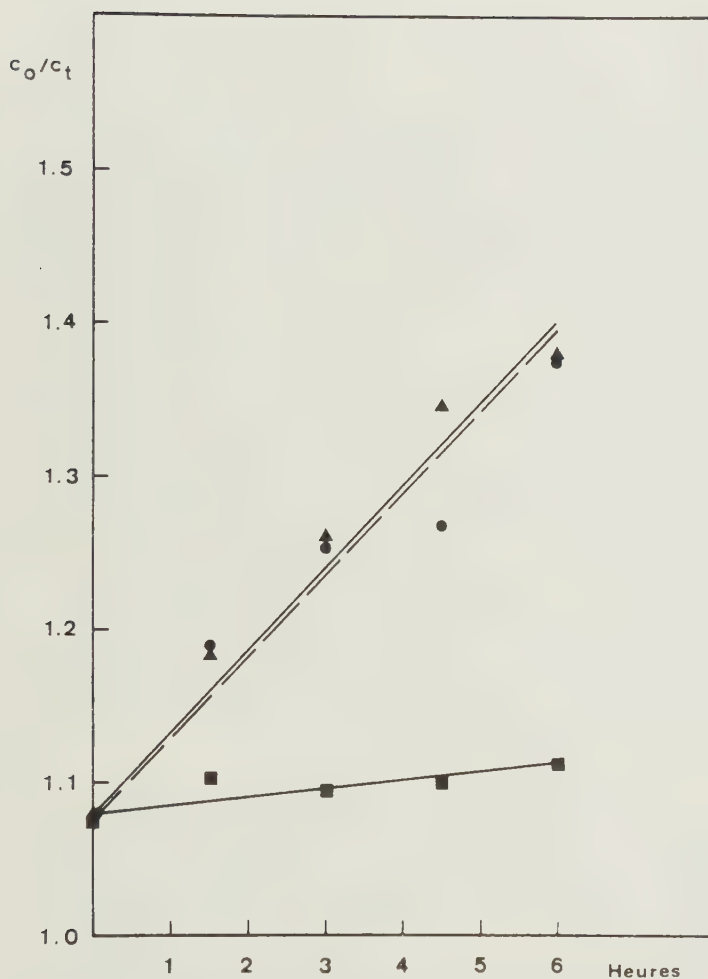


Figure 43 : Mise en évidence du génome EB dans la tumeur

Cinétique de réassociation de 5 ng de DNA-VEB en présence de 50 μ g de DNA de la tumeur de Ch.B. (●), 100 μ g de DNA de cellules de Burkitt témoins positives pour le VEB RAJI (▲), 1 mg de DNA de cellules de Burkitt témoins négatives pour le virus EB BJAB (■). Tous les échantillons contiennent 1 mg de DNA final par adjonction de la quantité nécessaire de DNA de sperme de saumon.

● DISCUSSION

Les titres d'anticorps dirigés contre le virus EB constituaient déjà chez ce malade un argument en faveur de l'association du virus EB avec ce lymphome. La mise en évidence dans les cellules tumorales, de l'antigène nucléaire spécifique du VEB, ainsi que de l'ADN viral, permet de la confirmer avec certitude. Bien que la sérologie VEB ne soit qu'indicatrice de l'association VEB - lymphome de BURKITT, n'étant pas toujours caractéristique même en région de haute incidence (G. DE THE 1978), le profil sérologique VEB dans ce cas précis était cependant très évocateur, du fait en particulier des titres élevés d'anticorps anti-EA (R), supérieurs aux titres anti-VCA, une caractéristique sérologique retrouvée presque uniquement chez les malades atteints de LB. On sait toutefois que certains lymphomes malins et en particulier, certaines formes de maladie de Hodgkin (B. LANGE 1978) peuvent s'accompagner d'un titre élevé d'anticorps anti-VCA, mais associé alors à un titre faible d'anticorps anti-EBNA et anti-EA. Les titres élevés d'anticorps anti-EA (R) ne sont retrouvés presque exclusivement que chez les malades atteints de LB. L'ensemble de ces résultats confirme ainsi que l'association VEB - lymphome de BURKITT n'est pas limitée aux régions tropicales africaines.

De plus, indépendamment de l'association avec ce virus, les données cliniques (apparition d'un lymphome d'évolution rapide à localisation abdominale chez un jeune enfant) correspondent assez bien aux formes de LB évoluant en dehors des zones d'endémie. Dans ces régions, les tumeurs abdominales primitives sont les plus fréquentes alors que la localisation faciale est prédominante en Afrique. Il nous semble que dans le cas de lymphomes à localisation abdominale, l'aspiration biopsique à l'aiguille qui peut conduire à un diagnostic histopathologique correct dans 85 % des 109 cas rapportés par ZORNOZA et collaborateurs (J. ZORNOZA 1977), devrait aussi permettre la recherche des marqueurs viraux et chromosomiques lorsque la biopsie chirurgicale ne peut être obtenue, ou bien lorsqu'on ne veut pas en prendre le risque.

Lorsque dans nos régions, la suspicion de lymphome ou même de leucémie de type BURKITT est faite, il est donc important de rechercher l'association avec le virus EB. La sérologie anti-virus d'Epstein-Barr doit être effectuée, mais n'a qu'une valeur indicatrice, les titres anticorps anti-EA étant parfois faibles chez les LB et les titres anticorps anti-VCA pouvant être élevés dans le cas d'autres lymphomes. L'association ne peut être faite avec certitude que par la détection de l'EBNA ou la caractérisation de l'acide nucléique viral dans les cellules tumorales.

2) Etude de 28 cas lyonnais. Première estimation sur l'incidence en France.

Nos résultats sont indiqués sur le tableau LIII qui montre:

OBSERVATION LOCALISATION PRIM.	ANTICORPS anti-VEB	TITRES	COMMENTAIRES
16 T. ABDOMINALE STADE III Nord-Africain	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	1280 10	Sérologie en faveur de l' association avec le VEB
	anti-EA D + R D	160 < 5	
	anti-EBNA	320	
17 T. SINUS FRONTAL STADE I Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	160 10 < 5	Probablement non associé au VEB
	anti-EA D + R D		
	anti-EBNA	80	
19 T. ABDOMINALE STADE III Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	40 10 < 10	Probablement non associé au VEB
	anti-EA D + R D		
	anti-EBNA	< 10	

OBSERVATION LOCALISATION PRIM'	ANTICORPS anti-VEB	TITRES	COMMENTAIRES
20 T. ABDOMINALE (Ovaire) STADE III Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	160	Probablement non associé au VEB
	anti-EA D + R D	20 < 5	
	anti-EBNA	80	
21 T. ABDOMINALE STADE II Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	320	Probablement non associé au VEB
	anti-EA D + R D	10	
	anti EBNA	160	
22 T. THYROIDIENNE STADE III Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	80	Probablement non associé au VEB
	anti-EA D + R D	10	
	anti-EBNA	10	
23 PLEURESIE STADE III Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	40	Probablement non associé au VEB
	anti-EA D + R D	5	
	anti-EBNA	40	
24 T. ABDOMINALE STADE III Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	1280 < 5 20	Associé au VEB EBNA ④ Génome VEB ⑤ dans la tumeur
	anti-EA D + R D	2560 5	
	anti-EBNA	640	

OBSERVATION LOCALISATION PRIM.	ANTICORPS anti-VEB	TITRES	COMMENTAIRES
25 T. ABDOMINALE STADE IV Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	40	• Non associé au VEB IMF ⊖ sur la tumeur EBNA ⊙
	anti-EA D + R D	5	
	anti-EBNA	20	
26 T. MAXILLAIRE SUPERIEUR STADE III Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	40	Non associé au VEB EBNA - Pas de génome VEB TRANSLOCATION 8/22
	anti-EA D + R D	< 5	
	anti-EBNA	20	
27 T. MAXILLAIRE INFERIEUR STADE III Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	640	Probablement associé au VEB
	anti-EA D + R D	160 40	
	anti-EBNA	320	
28 T. ABDOMINALE STADE IV Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	40 < 5	Non associé au VEB IMF négative
	anti-EA D + R D	< 5	
	anti-EBNA	20	
30 T. ABDOMINALE STADE II Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	40	Probablement non associé au VEB
	anti-EA D + R D	< 10	
	anti-EBNA	20	

OBSERVATION LOCALISATION PRIM.	ANTICORPS anti-VEB	TITRES	COMMENTAIRES
40 T. OVAIRES STADE III Caucasienne	Ig G anti-VCA Ig M Ig A	≥ 1280 10	Probablement associé au VEB
	D + R anti-EA	320	
	D	< 5	
	anti-EBNA	80	
42 T. PELVIENNE STADE IV Caucasien	Ig G anti-VCA Ig M Ig A	80	Probablement non associé au VEB
	D + R anti-EA	< 10	
	D		
	anti-EBNA	< 10	
44 T. DU CAVUM STADE I Caucasien	Ig G anti-VCA Ig M Ig A	80	Probablement non associé au VEB
	D + R anti-EA	< 5	
	D		
	anti-EBNA	80	
47 T. AMYGDALÉ STADE II Caucasien	Ig G anti-VCA Ig M Ig A	640	Probablement non associé au VEB. NB fait après plusieurs cures de chimiothé- rapie, ce qui ex- plique la Sérologie VCA
	D + R anti-EA	10	
	D		
	anti-EBNA	10	
48 T. ABDOMINALE STADE III Caucasien	Ig G anti-VCA Ig M Ig A	20	Probablement non associé au VEB
	D + R anti-EA	5	
	D		
	anti-EBNA	40	

OBSERVATION LOCALISATION PRIM.	ANTICORPS anti-VEB	TITRES	COMMENTAIRES
49 T. ABDOMINALE STADE III Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	160	Probablement non associé au VEB
	anti-EA D + R D	5	
	anti-EBNA	5	
50 T. ABDOMINALE STADE III Nord-Africaine	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	>> 1280	Probablement associé au VEB
	anti-EA D + R D	>> 1280 < 5	
	anti-EBNA	320	
51 ADENOPATHIE SOUS-MAXILLAIRE DROITE STADE I Caucasien	anti-VCA Ig G Ig M Ig A	160	Probablement non associé au VEB
	anti-EA D + R D	10	
	anti-EBNA	10	
HORS Thèse C.L.B. T. ABDOMINALE STADE III Caucasien	anti-VCA Ig G Ig A Ig M	5	Non associé au VEB Empreinte Négative
	anti-EA D + R D	5	
	anti-EBNA	10	
HORS Thèse C.L.B. 2 STADE II Nord-Africain	anti-VCA Ig G Ig A Ig M	640 5	Probablement associé au VEB
	anti-EA D + R D	160 20	
	anti-EBNA	160	

OBSERVATION LOCALISATION PRIM.	ANTICORPS anti-VEB	TITRES	COMMENTAIRES
HORS THÈSE C.L.B. 3 STADE IV Nord-Africain	anti-VCA Ig G Ig A Ig M	640 5	Probablement associé au VEB
	anti-EA D + R D	160 5	
	anti-EBNA	40	
HORS Thèse C.L.B. 4 STADE III Nord-Africain	anti-VCA Ig G Ig A ⁺ Ig M	1280	Probablement associé au VEB
	anti-EA D + R D	1280 160	
	anti-EBNA	1280	
HORS Thèse C.L.B. 5 STADE III Caucasien	anti-VCA Ig G Ig A Ig "	640	Sérologie VEB élevée EA (R) normal Probablement non associé au VEB
	anti-EA D + R D	5	
	anti-EBNA	320	
HORS Thèse C.L.B. 6 STADE III Nord-Africain	anti-VCA Ig G Ig A Ig M	640 5	Probablement associé au VEB
	anti-EA D + R D	160 5	
	anti-EBNA	40	
HORS Thèse HEH - Pav. SBIS STADE II Caucasien	anti-VCA Ig G Ig A Ig M		Non associé au VEB Empreinte EBNA ⊖
	anti-EA D + R D	< 5 < 5	
	anti-EBNA	N Spécifique	

- que 22 enfants caucasiens porteurs d'un lymphome de BURKITT ont été étudiés. Il faut dire d'emblée que cette série est différente de la série globale par un excès de stades I et II (31 % au lieu de 21,8 %) et par un nombre faible de stade IV (13,6 % au lieu de 26 %) . Le nombre de stade III par contre, est à peu près représentatif (54,5 % contre 50 % pour la série globale).

3 fois sur 21, la sérologie évoque fortement l'association du lymphome avec le VEB (observations 24, 27 et 40), puisque les anticorps anti-VCA et anti-EA (R) sont très élevés à 640 et 160 respectivement) . Nous préférons cependant, parler de l'association probable pour bien indiquer qu'il ne faut pas se contenter de la sérologie si on peut disposer d'un prélèvement biopsique.

Cette association est confirmée une fois (Observation 24).

Au total, cette série importante de 22 enfants caucasiens suivis à LYON, indique à titre préliminaire que l'association hors des zones endémiques est probablement beaucoup moins fréquente qu'en Afrique. Ce chiffre de 13,6 % ne doit être retenu ici qu'avec une extrême prudence et comme un renseignement préliminaire. Rappelons cependant, que nous n'avions trouvé que 78 cas homogènes dans la littérature pour lesquels le plus souvent, l'anticorps anti-EA (R) n'était pas recherché . Ce rappel renforce l'intérêt de notre série préliminaire .

Celle-ci à l'évidence, soulève de plus un problème tout-à-fait inconnu jusqu'ici :

3) Etude de 28 cas lyonnais. Mise en évidence d'une sérologie VEB élevée dans tous les cas d'enfants nord-africains.

Dans la série initiale constituant cette thèse, deux enfants algériens (observations n.16 et 50) avaient une sérologie évoquant une association du lymphome avec le VEB puisque les EA (R) étaient très élevés (160 et 1280) .

Le hasard a voulu que nous observions récemment, dans le service de Pédiatrie du Centre Léon BERARD, 4 cas de lymphome de BURKITT chez des enfants algériens qui ont tous été

initialement opérés en Algérie (c'est pour cette raison que nous ne disposons que de la sérologie). Dans les 4 cas, la sérologie VEB est très évocatrice EA (R) à 160, 160, 1280 et 160 .

Dans notre expérience, chez l'enfant algérien, l'association LB - VEB est retrouvée dans tous les cas. Cette constatation est vérifiée chez d'autres malades qui ont pu être étudiés à l'Unité BIOCA du Centre International de Recherche sur le Cancer (G. LENOIR, Communication Personnelle). L'Algérie doit donc être considérée comme une zone où l'association LB/VEB est très fréquente, ce qui n'était absolument pas connu jusqu'ici, puisque l'on pensait ces zones limitées à l'Afrique Equatoriale (figure 44) .

La description d'une nouvelle zone de haute fréquence d'association VEB - LB constitue l'un des points importants de notre travail préliminaire (G. LENOIR et T. PHILIP 1980, en préparation).

4) Nous avons pu, grâce à G.LENOIR, établir une lignée continue à partir des cellules de l'un de nos malades porteur d'un lymphome de BURKITT VEB-(Sérologie, Immunofluorescence et Hybridation moléculaire négative). (C.L.B. Observation 2158 - 1979).

Les lignées de lymphome de BURKITT VEB - ne sont pas nombreuses puisque nous en avons recensées six dans la littérature (BJAB, RAMOS, SU AmB 1, JBL, DG 75 et CHEV). La lignée GAM serait donc la 7ème établie à partir d'un lymphome de BURKITT VEB - (Références in R. LEVY 1978 et R. BERGER 1979).

Cette lignée est porteuse d'une anomalie cytogénétique rare qui renforce son intérêt (voir plus loin et G. LENOIR 1980, en préparation) .



Figure 44 - Les zones Africaines considérées jusqu'ici comme endémiques. (en grisé)
Il faut y ajouter les zones Magrébines où l'association est le plus souvent retrouvée
(grisé avec ?)

5) En France, le Centre International de Recherche sur le Cancer, a pu regrouper en un an, 16 cas de lymphome de BURKITT associé au VEB. Ils sont résumés sur le tableau LIV . Il faut souligner, que nous avons personnellement contribué au diagnostic pour 8 des 16 malades et que pour les malades restants, 4 sont recrutés dans la région Rhône-Alpes (2 à LYON, 1 à GRENOBLE, 1 à SAINT-ETIENNE). Il apparait à l'évidence, que la sélection des cas n'est pas objective . Mais ce résultat préliminaire permet déjà quelques remarques :

ORIGINE GEOGRAPHIQUE	AGE	SEXE	LOCALISATION INITIALE	STADE	VCA	EA (R)	EA (D)	CBNA	EBNA sur la tumeur	HYBRIDATION
Française	12 ans	M	Abdominale	III	1280	2560	5	640	+	+
Française	19 ans	M	Ganglionnaire	I	1280	640	160	40	+	En Cours
Sénégal	19 ans	M	Abdominale	III	≥1280	160	320	≥1280	+	En Cours
Française	8 ans	M	Maxillaire + Abdominale	III	320	160	< 5	640	?	?
Française	24 ans	M	Abdominale	III	160	80	< 5	20	?	En Cours
Française	65 ans	F	Maxillaire	II	1280	10	10	10	+	
Française	6 ans	M	Abdominale	III	≥1280	280	160	320		
Française	11 ans	F	Ovaires	III	1280	320	< 5	80	?	?
Nord-Africain	10 ans	M	Maxillaires + Abdomen	III	≥1280	40	< 5	40	+	En Cours
Nord-Africain	14 ans	F	Maxillaire + Paires crâniens	IV	1280	1280	20	2560	?	+
Nord-Africain	5 ans	F	Abdominale	II	≥1280	280	< 5	320	?	?
Nord-Africain	6 ans	F	Abdominale	II	640	160	20	160	~	~
Nord-Africain	5 ans	M	Abdominale	III	1280	160	< 5	320	?	?
Nord-Africain	4 ans	M	Abdominale	IV	640	640	< 5	280	?	?
Nord-Africain	4 ans	F	Abdominale	III	≥1280	1280	160	≥1280	?	
Nord-Africain	5 ans	M	Abdominale	III	640	160	5	40	?	

TABLEAU LIV : ASSOCIATION VEB.LB - 16 CAS RECRUTES EN FRANCE

a) 12 des 16 patients sont d'âge pédiatrique (75 %), mais le lymphome de BURKITT existe chez l'adulte jeune (19 et 24 ans) ou non (65 ans) . Il est probable que l'on a sous-évalué jusqu'ici la fréquence de cette maladie chez l'adulte et que la reconnaissance des cas va se multiplier dans les années qui viennent ;

b) 8 sur 17 sont d'origine nord-africaine, ce qui renforce par deux nouveaux cas (tous les deux de PARIS dont un de l'Institut Gustave ROUSSY, Service du Pr LEMERLE) les constatations faites localement .

c) Enfin, cette courte série souligne pour l'une des observations, un fait important . En effet, l'une des malades âgée de 65 ans avait une sérologie EA (R) très faible (<10). S'il n'y avait eu que la sérologie, on n'aurait pas retenu l'association. Pourtant, l'empreinte est positive pour l'EBNA. Il faut souligner, que dans notre expérience et dans celle, plus importante de G. LENOIR, le cas inverse ne s'est jamais produit (toutes les sérologies EA (R) élevées avaient une empreinte positive lorsqu'elle était disponible).

6) Pour terminer, il faut souligner que l'étude des leucémies lymphoblastiques de type L3 (type BURKITT) n'a pas permis jusqu'ici, de mettre en évidence, ne serait-ce qu'un seul cas associé au VEB. Mais l'étude reste tout-à-fait préliminaire (10 cas testés) .

En conclusion, notre travail préliminaire a déjà donné un certain nombre de résultats appréciables (G. LENOIR et T. PHILIP 1979 - T. PHILIP et G. LENOIR 1979 - G. LENOIR et T. PHILIP 1980, en préparation - T. PHILIP et G. LENOIR 1980 soumis - S. BERTRAND et COLL 1980 soumis). Il apparaît à l'évidence qu'une enquête internationale s'impose . Il nous semble que pour une fois, la contribution européenne pourrait être prédominante du fait de la présence à LYON du Centre International de Recherche sur le Cancer . Cette enquête qui débute actuellement au CIRC devrait permettre de répondre à ces trois questions :

a) Quel est le pourcentage de lymphomes de BURKITT associé au VEB en EUROPE ?

b) Parmi les lymphomes de BURKITT, peut-on séparer le groupe des VEB + , si on étudie la présentation clinique initiale, la réponse au traitement et la survie ?

c) Le taux des anticorps anti-VEB et en particulier anti-EA (R)
a-t-il une valeur en pratique pour la surveillance du malade ?

C - ROLE EVENTUEL DES ANOMALIES CYTOGENETIQUES DANS LE LYMPHOME DE BURKITT

L'intérêt porté actuellement aux anomalies cytogénétiques dans le lymphome de BURKITT, s'accroît. En effet, elles paraissent proposer une unité entre les formes endémiques ou non, puisqu'elles sont retrouvées dans 91 % de l'ensemble des cas étudiés jusqu'ici. Dans plus de 80 % des cas, on retrouve une anomalie du bras long du chromosome 14 (14 q+). On a pu montrer, dans la moitié de ces cas environ (22 fois sur 46) qu'il s'agit d'une translocation entre le bras long du chromosome 14 et celui du chromosome 8 : t(8q ; 14q) (q23 ; q32). Dans quelques cas, le caractère réciproque de la translocation est prouvée (MANOLOVA 1979). Si l'anomalie du 14 n'est pas spécifique du lymphome de BURKITT puisqu'on l'a décrite dans d'autres lympho-proliférations malignes, la translocation (8q23 ; 14q32) semble spécifique du lymphome de BURKITT et des leucémies aiguës lymphoblastiques de type BURKITT (R. BERGER 1979). On pensait jusqu'à une période très récente que l'anomalie du 14 représentait le fait essentiel. Il apparaît depuis moins d'un an qu'il existe au moins deux autres types de translocation réciproque dans le lymphome de BURKITT : la translocation (2;8) (3 cas) et la translocation (8;22) (4 cas). Dans tous les cas, la bande 8q2 est impliquée dans la translocation. L'un de nos malades pour lequel une lignée a été obtenue (voir précédemment) vient apporter une contribution à l'étude de la translocation (8;22).

Nous avons réuni sur les tableaux LV à LVII, les informations recueillies par une étude exhaustive de la littérature concernant cet aspect de la pathogénie du lymphome de BURKITT. Le tableau LVIII résume de manière probablement non exhaustive les informations que nous possédons sur les cas publiés de 14q+ dans les lympho-proliférations malignes. Nous développerons seulement 4 points :

1) L'anomalie du bras long du 14 est retrouvée aussi bien dans les biopsies fraîches que dans les cellules en cultures (tableau LV).

TABLEAU LV - Revue exhaustive de la littérature concernant les anomalies cytogénétiques dans les lymphomes de Burkitt (janvier 1980 dont 6 cas non publiés en communication personnelle
(le cas de J TANZER n'est pas inclu dans ce tableau)

ORIGINES DES CELLULES	NOMBRE DE CAS ANALYSÉS	ANORMAUX	14 q ⁺	t 8/14	t 2/8	t 8/22
Biopsies	26	25	21	11	2	3
Cellules en culture	30	26	25	11	1	1
Total	56	51 (91 %)	46	22	3	4

C'est MANOLOV et MANOLOVA en 1972 qui ont décrit cette anomalie pour la première fois chez 5 patients africains et dans les cellules en culture de 7 autres cas africains (G. MANOLOV 1972) . Ce n'est qu'en 1976, que ZECH décrit chez 8 patients africains la translocation (8;14) (q23 q32) (P.ZECH 1976). Enfin, en 1979, MANOLOVA, utilisant la technique des prométaphases, affirme le caractère réciproque de cette translocation (Y. MANOLOVA 1979) .

Au total à l'heure actuelle, 56 cas (seulement) ont été étudiés. Dans 82 % des cas (46/56) on note l'anomalie du 14 q⁺ mais il n'y a que 22 cas où la translocation (8;14) est identifiée avec certitude .

ORIGINE DU PRELEVEMENT	CARYOTYPE	AUTRES ANOMALIES	14	8	22	REFERENCES
Tumeur «fraîche» ELB provenant de 6 patients africains	14 q ⁺ (5 sur 6)		+	?	-	MANOLOV 1972
Tumeur «fraîche» ELB 10 patients africains	t (8,14) (q24,q32) (8 sur 10) 14 q ⁺ (10/10)	(+7) 2 fois (+x) 2 fois (+3) 2 fois	+	+	-	ZECH 1976
Ascite 1 malade	14 q ⁺		+	±	-	CATOVSKY 1977
Moëlle osseuse NELB	14 q ⁺	+	+	?		PHILIP 1977
Ascite - Garçon 10 ans NELB	t (8,14) (q23,q32)	+	+	+	-	KAKATI 1979
Tumeur abdominale NEBL 29 ans VEB +	t (2,8) (p12,q24)		-	+		MIYOSHI 1979
Ganglion 14 ans NELB VEB - ?	t (2,8) (p12,q23)			+		VAN DEN BERGHE 1979
Sang périphérique NELB Moëlle osseuse - Ascite Homme 65 ans	t (8,22) (q24,q11)	t (6,1) (qter,q21)	-	+	+	BERGER 1979
Ganglion NELB Garçon 19 ans - VEB +	t (8,22) (q23,q12)	t (14,22) (q32,q12)	+	+	+	FRAISSE 1980
Moëlle osseuse NEBL Garçon 7 ans - VEB -	t (8,22) (q23,q12)	6q ⁺ t (6q,1q) ?	-	+	+	BERTRAND 1980 CAS PERSONNEL
Ganglion	t (8,14) (q24,q32)		+	+	-	BERGER NP
Plèvre	t (8,14) (q24,q32)	5 q ⁻	+	+	-	BERGER NP

TABLEAU LVI - ETUDE CYTOGÉNÉTIQUE DANS LE LYMPHOME DE BURKITT, à partir de BIOPSIES FRAICHES

ORIGINE DU PRELEVEMENT	CARYOTYPE	AUTRES ANOMALIES	14	8	22	REFERENCES
Cellules en culture Jijoye	14 q ⁺	Trisomie 7 + autres anomalies	+	?	-	STEEL 1971
Cellules en culture Jijoye - CL P3 JHR1 K	14 q ⁺	+	+	?	-	PETIT 1972
Cellules en culture LB Africain (7)	14 q ⁺	?	+	?	?	MANOLOV 1972
Cellules en culture EB1 EB2 Raji EB3 GOR BDA 1 BS01	14 q ⁺	+	+	?	-	JARVIS 1974
Cellules en cultures Ug Ig BL Ramos	14 q ⁺ 8 q ⁻ sauf BJAB	Trisomie 7 + autres anomalies	+	+	-	ZECH 1976
Cellules en culture EB3, HR1, Raji ANEBL VEB - ANEBL VEB +	t (8,14) (q23,q32)	+	+	+		MACCAW 1977
Cellules en culture CL NAB	14 q ⁺	Trisomie 7 + autres anomalies	+	?	-	HILLMAN 1977
Cellules en culture CL JBL VEB	t (11 ?)	2p - 8p - - 17 - 18 - 13	-	-	-	MYOSHI 1978
Cellules en culture VEB - (AT)	14q ⁺	non	+	-	-	EPSTEIN 1978
Cellules en culture CHEV	t (8,14) (q23,q32)	(+1*7*16*15*21) (+1q*7*16*15*21) (4q-)	+	+	-	BERGER 1979
Cellules en culture Daudi, Jijoye, Penina Raji et Rael	t (8,14) (q23,q32)		+	+	-	MANOLOVA 1979
Cellules en culture VEB -	t (2,8) ?	?		+		BORKNAM 1980

Tableau LVII - ETUDE CYTOGÉNÉTIQUE DANS LE LYMPHOME DE BURKITT, à partir de cellules en culture

2) Jusqu'en Juillet 1979, tous les auteurs s'accordaient sur le rôle majeur que devait jouer l'anomalie du bras long du 14. Ils s'appuyaient pour cela sur les nombreuses anomalies du 14q dans les lympho-proliférations malignes aussi diverses que les

TABLEAU LVIII - LYMPHOPROLIFERATION MALIGNNE ET 14 q⁺

Histologie	Nombre de malades	Anormaux	Nombre avec 14 q ⁺	Chromosome donneur			
				8q	11q	autres	?
Burkitt	26	25	21	11		5	
Immunoblastique (cell large non cleaved)	59	47	27	3	2	21	1
Lymphome lymphocytic peu différencié (Rappaport)	55	51	36	3	6	20	7
Lymphome L bien différencié	10	7	1	1			
LLC	>30		3	1	1		1
Hodgkin	15	14	6			4	4
Myclome	>50	11	8		2		6
LAL	>100	>40	2 (tous les deux LALB)		1		1

lymphomes non BURKITT, la maladie de Hodgkin, le myélome, la leucémie lymphoïde chronique et les leucémies aiguës lymphoblastiques non BURKITT qu'elles soient B ou T (tableau LVIII).

L'hypothèse selon laquelle ce segment chromosomique était associé à la transformation néoplasique du tissu lymphoïde, se trouvait renforcée en Juillet 1979 par la localisation sur le chromosome 14 (sans autre précision) d'un gène codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines (CM CROCE 1979). Les hypothèses discutées furent alors nombreuses mais aucune, actuellement, ne peut être vérifiée avec certitude. De plus, le chromosome 8 apparaît comme étant beaucoup plus constamment impliqué que le 14 dans le lymphome de BURKITT, par les dernières observations, en particulier des cas non endémiques.

3) En effet, dans les 29 cas où une translocation précise est décrite, le chromosome 8 est toujours impliqué.

Il s'agit 22 fois d'une translocation (8q23 ; 14q32) mais les 7 autres cas méritent d'être précisés : 3 sont publiés (I. MIYOSHI 1979 - H. VANDENBERGHE 1979 et R. BERGER 1979), 3 nous ont été communiqués personnellement (J. FRAISSE, H. TANZER et G. BORKNAM 1980, Communications Personnelles) et le dernier constitue notre cas personnel (S. BERTRAND 1980).

- Les 3 cas de translocations(2;8) (p12 q24 ou q23) concernent des malades ou des cellules VEB + (H. VAN DEN BERGHE 1979 - I. MIYOSHI 1979 - G. BORKNAM 1980).

- Pour le seul cas publié de translocation (8 ; 22) BERGER ne précise pas si le malade a des anticorps anti-VEB (R. BERGER 1979). Par contre le cas du Docteur FRAISSE concerne un garçon de 19 ans VEB + (Sérologie et Immunofluorescence sur empreinte).

4) Notre cas personnel est donc le premier qui décrit une translocation n'intéressant pas le 8 et le 14 chez un sujet porteur d'un lymphome de BURKITT dont le caractère VEB - est prouvé. Nous voulons rapporter rapidement cette observation avant de faire à son sujet quelques remarques :

OBSERVATION CLINIQUE (C.L.B. n° 2158 - 1979).

Enfant de 7 ans, second d'une fratrie de 2 . Il est adressé par l'Hôpital de la CROIX-ROUSSE pour une tumeur du maxillaire supérieur droit avec le diagnostic de Sarcome d'Ewing.

Le père, ouvrier à FEYZIN a eu un ulcère d'estomac. Son père est mort à l'hôpital de SAINT-ETIENNE d'un cancer des os. La soeur du père est morte après 20 ans d'évolution d'un cancer du sein .

ERIC est né le 15 Février 1972 à BOURG à terme (2.750 g) par forceps . Le développement psycho-moteur a été normal au cours de la première année, marquée simplement par une hospitalisation pour hyperthermie à 7 mois. A eu la rougeole et la varicelle au cours de la deuxième année . Correctement vacciné y compris par le B.C.G.

L'histoire actuelle débute courant Mai 1979 par une symptomatologie de sinusite (nez bouché, douleur sous-maxillaire). Puis, progressivement, sont apparus un oedème de la paupière supérieure droite, une hypervascularisation, des douleurs osseuses et surtout une énorme tuméfaction envahissant la paroi inférieure du sinus maxillaire droit . Le médecin traitant adresse l'enfant dans une Clinique où l'on institue un traitement corticoïdes plus antibiotiques, sans grand succès. L'enfant est muté dans le service d'ORL de l'Hôpital de la CROIX-ROUSSE (professeur GAILLARD). Il est pratiqué une biopsie qui répond Sarcome d'Edwing (Dr PATRICOT M.52.500 - 13.6.1979). L'enfant est alors adressé au Dr BRUNAT-MENTIGNY .

A l'entrée dans le service (15 Juin 1979 - 7 ans 4 mois - taille 1 m.17 (-1 DS) - poids 19 kg 100 (-1 DS).

Enorme tumeur (figure 45) qui semble cliniquement prendre son départ au niveau du maxillaire supérieur droit, mais qui s'étend en bas vers le maxillaire inférieur droit et qui paraît déformer le maxillaire supérieur gauche sans que l'on puisse dire s'il est atteint ou non . Le palais est complètement relevé par la tumeur, il est ogival, creusé . La muqueu-



FIGURE 45

se jugale est très inflammatoire. On note une hypersalivation continuelle. Toute alimentation solide est impossible. Il existe de nombreuses adénopathies du cou, avec en particulier, une adénopathie jugulo-carotidienne droite de 3 cm de l'ong, ovalaire, un peu dure, et trois petites adénopathies rondes (1 cm de diamètre environ) à droite et à gauche. L'œil droit est complètement fermé par l'extension tumorale. L'œdème est très marqué sur la paupière supérieure : (cf fig. 45).

Il existe incontestablement, deux masses abdominales distinctes. L'une est épigastrique et donne l'impression d'être du grêle. L'autre, plus dure, est dans la fosse iliaque gauche. Elle est distincte de la rate et ne donne pas le contact lombaire.

En ce qui concerne le reste de l'examen :

- micro-adénopathies axillaires. Pas d'adénopathie sus-claviculaire sus-sternale ou épithrochléenne. Grosses adénopathies inguinales avec un ganglion de 1 cm de diamètre à gauche, d'allure inflammatoire.
- rate non perçue ; foie à un travers de doigt.
- O.G.E. : petit phymosis sans gravité. Testicules normaux bien que le droit soit un peu dur.
- réflexes vifs et symétriques. Examen neurologique normal.
- auscultation cardio-pulmonaire normale. Pouls à 100. T.A. : 8/5.
- pas de dysmorphie. Plis palmaires normaux.
- A noter, une petite plaque sur la crête iliaque gauche qui évoquait un début de zona mais qui a disparu extrêmement rapidement.

Compte tenu des constatations cliniques, le diagnostic anatomique a été remis en cause et on a évoqué le diagnostic de LYMPHOME MALIN, ce qui a été rapidement confirmé par les différents examens.

A) Le bilan a montré qu'il s'agissait d'un LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN . Il est classé type 4 BURKITT, dans la classification de BRYON . Les lames ont été vues également par le Docteur GERARD MARCHANT à Villejuif : Lymphome Lymphoblastique de type BURKITT dans la classification de LENNERT . Ce lymphome n'est pas associé au VEB (immuno-fluorescence sur la tumeur négative . Titre VCA : 40 - Titre EA : 5 - Titre EBNA : 20). La numération formule, le ionogramme, la glycémie, la calcémie sont normaux . Myélogramme non envahi. Ponction lombaire normale. Immuno-électrophorèse sang et urines: pas de gammapathie. Groupe sanguin : A1 Rh + . Le pourcentage de cellules B et T du sang périphérique est normal ; Le scanner abdominal un peu difficile (mauvaise collaboration) confirme la présence d'une masse épigastrique . Rien d'intra-crânien sur le scanner «crânio-cérébral» sauf une petite plage hypodense de la vallée sylvienne droite . Les radiographies pulmonaires montrent une adénopathie sus-hilaire droite . L'urographie montre une bonne valeur fonctionnelle des deux reins. Le droit est normal, mais le gauche est augmenté de volume, surtout à son pôle supérieur avec une masse refoulant l'uretère vers la droite .

En conclusion : lymphome lymphoblastique type BURKITT non associé au VEB avec envahissement tumoral O.R.L., abdominal et thoracique, mais sans envahissement médullaire et du L.C.R. Cliniquement stade III .

B) L'évolution immédiate sous C.O.P.A.D. fut favorable puisque l'enfant était en rémission complète au 20ème jour (A noter un épisode d'oligurie avec insuffisance rénale, rétention hydrique et hypertension qui fut facilement jugulé par la restriction hydrique et le traitement progressif) . Un mois plus tard, des céphalées et des vomissements annoncèrent une rechute méningée (survenue malgré les ponctions lombaires dans la période d'induction). Rapidement, la tumeur du maxillaire réapparut et on nota un envahissement du testicule droit . Après 24 Gray sur le SNC, 10 Gray sur les testicules, 30 Gray sur le maxillaire supérieur droit et 3 nouveaux C.O.P.A.D. (auxquels fut ajouté du B.C.N.U. à J1), la deuxième rémission complète fut obtenue . Immédiatement, la moëlle osseuse fut prélevée et congelée (Dr HERVE - BESANCON).

Quatre mois après le début de la chimiothérapie (Octobre 1979), une sixième cure de C.O.P.A.D. fut réalisée . On décida alors de faire un BACT suivi d'autogreffe de moëlle . Malheureusement, avant sa réalisation, une nouvelle rechute survint . L'enfant est mort dans un tableau d'évolution foudroyante, en moins d'une semaine. Au moment du décès, il y avait un envahissement médullaire (100 %), méningé (100 %), pulmonaire (pleurésie droite) et abdominal (énorme masse occupant tout l'abdomen).

Immédiatement après le décès, une ponction pleurale et plusieurs myélogrammes furent réalisés .

MATERIEL ET METHODES

Plusieurs prélèvements médullaires immédiatement post mortem furent réalisés et adressés le plus souvent avec un tube contenant du liquide pleural à différents laboratoires .

1/ au service BIOCA du Centre International de Recherche sur le Cancer (Dr LENOIR) pour établir une lignée continue .

2/ au Laboratoire d'Immunologie du Centre Léon BERARD (Dr DORE) pour l'étude immunologique .

3/ au Laboratoire de cytogénétique du Centre Léon BERARD (S. BERTRAND) pour le caryotype .

4/ au Laboratoire de cytogénétique de l'hôpital Saint-Louis à Paris (Dr R. Berger).

Nous ne voulons pas ici détailler les nombreuses méthodes d'étude utilisées, mais seulement préciser :

1) qu'une lignée continue fut obtenue . Les cellules médullaires furent mises en culture (RPMI 1640 20 % de sérum de veau fœtal) : Après deux semaines, les cellules tumorales commencèrent à proliférer sur un tapis de fibroblastes qui s'était développé spontanément . Un mois après la mise en culture, la lignée continue

(GAM) était établie de façon permanente et conservée par congélation en azote liquide .

2) que l'étude immunologique sur les cellules médullaires étudia les marqueurs de la série des lymphocytes T (Rosettes T totales et actives plus deux sérums anti-T), et des lymphocytes B (anti IgG - anti IgA - anti IgM et deux sérums anti-B) . Les cellules furent également testées avec l'antigène CALL .

3) que l'étude cytogénétique utilisa 3 sources de cellules malignes : le liquide pleural, la moëlle puis les cellules tumorales en culture fournies par le Dr G. LENOIR . Les mitoses furent étudiées en bandes R et G selon les méthodes classiques .

Lorsqu'il s'avéra qu'il existait une anomalie cytogénétique rare dans les cellules tumorales, on ne disposait pas du caryotype constitutionnel (non demandé) . On décida alors, de décongeler la moëlle prélevée pendant la rémission et d'obtenir ainsi ce renseignement . (Nous tenons à remercier le Docteur P. HERVE et A. EHRSAM qui ont permis la réalisation technique de ce projet).

RESULTATS

1/ Une lignée continue fut obtenue et utilisée pour l'étude cytogénétique . Nous avons fait précédemment quelques commentaires à ce sujet . (voir page 50).

2/ L'étude immunologique a montré qu'il s'agissait d'un lymphome B à IgM de surface (2 sérums anti-T négatifs ; Rosettes T totales 4 % ; 100 % positifs pour deux sérums anti-B, anti-IgG 3 %, anti IgA 0 %, anti IgM 32 %, Antigène C-ALL négatif).

3/ Les résultats de l'étude cytogénétique sont exprimés sur le tableau LIX . Il faut préciser d'emblée qu'une seule mitose (non interprétable) fut obtenue à partir du liquide pleural .

MATERIEL	Nombre de chromosomes par mitoses	NOMBRE DE MITOSES		
		Sans Anomalie	Avec Anomalie de Structure	
Cellules Médullaires en rémission après congélation décongélation	41 43 44* 45* 46	1 2 4 2 15	t (8,22)	t (1,6) et t (8,22)
Mœlle Osseuse (post-mortem immédiat)	40* 42* 43* 45* 46	1 1	1 1 2	1 2 3 22
Lignée Continue	43* 44* 45* 46			1 3 7 43
* perte chromosomique au hasard.				

TABLEAU LIX - ETUDE CYTOGÉNÉTIQUE DE L'OBSERVATION

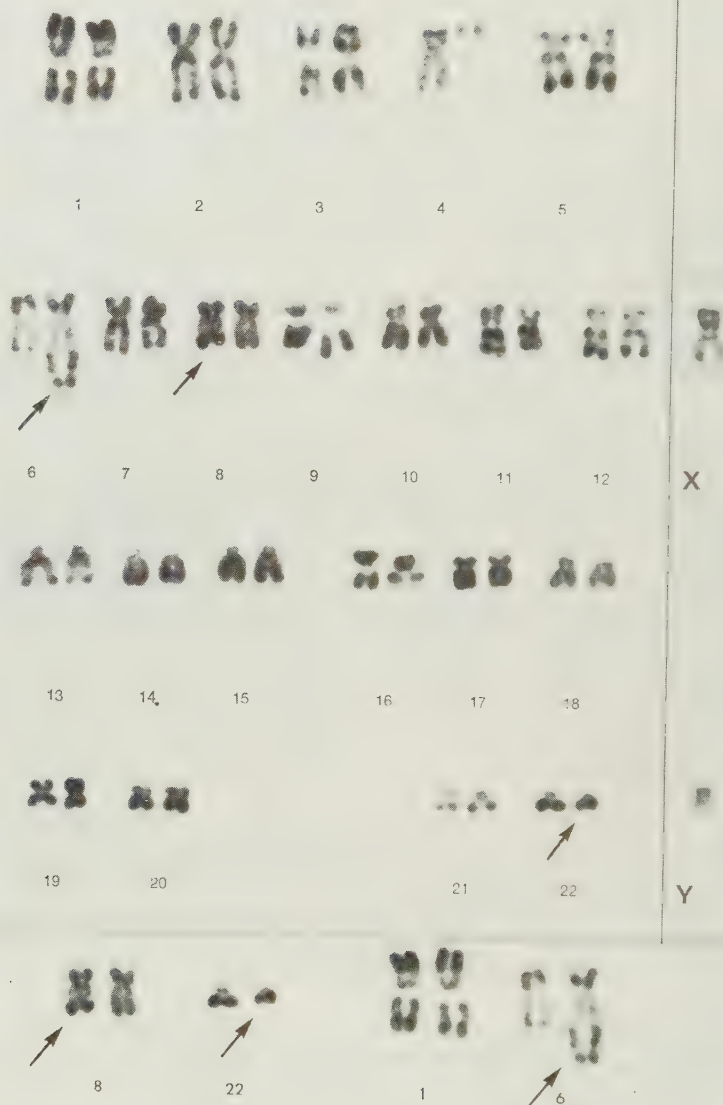
C L B 2 158 1979

- les cellules médullaires décongelées ont une formule chromosomique 46 XY. Le caryotype constitutionnel est donc normal .

- dans les cellules médullaires (envahissement à 100 % par des cellules de BURKITT), 3 clones furent individualisés :

normal (1 mitose)

46 XY t (8;22) (q23;q12) (2/25) et



46 XY, t(8; 22)(q23; q12) t(1; 6)(q21; qter).

CLB - IM 1001-15. MITOSE ET MONTAGE.

FIGURE 46

46 XY t (8;22) (q23;q12) t (6q; 1q) (qter; 1q21) (22/25) .

Un montage des caryotypes indique les points de cassure. (figure 46) .

- les cellules issues de la lignée continue, par contre, ont toutes, lorsqu'elles ont 46 chromosomes, la même formule chromosomique 46 XY t (8;22) (q23;q12) t (6q; 1q) (qter;1q21). Toutes les cellules ont deux chromosomes normaux et sont donc trisomiques pour la région(1q 21→1 q ter) .

Les dosages de l'activité :

glucose 1. Phosphate-uridyl-transférase (UGPP 1 : 1q21→23)

6 phosphoglucodeshydrogénase (6 PGD : 1 p ter→q23).

Peptidase C (1q42), guanylate-kinase (Gu K1 : 1q44) et fumarate hydratase (1q42→qter) sont en cours, afin de confirmer par le dosage génique la trisomie 1q distale.

COMMENTAIRES

1/ Il s'agit donc, avec celui de BERGER et les deux autres cas non publiés français, du 4ème cas connu d'une translocation (8;22) dans les cellules d'un lymphome de BURKITT (R. BERGER 1979 Communications personnelles).

2/ le bras long du chromosome 8 est constamment impliqué jusqu'ici dans les translocations étudiées avec la technique des bandes et intéressant deux chromosomes précis. En effet, 29 fois sur 29 (tableau LV) la bande 8q2 est en cause .

Lorsque la translocation intéresse le 8 et le 14 (22 fois), on sait qu'il peut s'agir aussi bien de cas VEB+ que de cas VEB - Mais, en dehors du cas de BERGER (non précisé) et sans référence au cas de TANZER que nous connaissons mal, tous les cas de translocation (2;8) et (8;22) décrits jusqu'ici concernaient des

malades VEB+. Notre malade étant VEB- on peut dire que les anomalies du 8 non associées à une anomalie du 14, sont-elles aussi indépendantes de l'association du lymphome de BURKITT avec le virus EB.

3/ On sait qu'une anomalie très similaire 22 q- par translocation (9;22) est décrite dans 94 % des cas de leucémies myéloïdes chroniques t (9;22) (q34;q11) (J. ROWLEY 1978). Des anomalies du 22q ont été rapportées à 3 reprises nous semble-t-il dans les lymphomes non BURKITT (J. MARK 1975 et 1978 cas n.2 et 4 - S. FUKUHURA 1979 cas n.19) sans que le point de cassure précis soit indiqué.

Enfin et surtout, WATT en 1977, étudiant le caryotype du sang périphérique de 10 cas de mononucléose infectieuse, retrouve chez tous les malades un Gq - (1 à 8 % des cellules selon les malades). Il s'agit d'un 22 q- par délétion en 22q12 (J. WATT 1977). Il est intéressant de signaler que le cas de J. FRAISSE VEB+ a un point de cassure en 22q12. WATT prédisait dès 1977 que ce type d'anomalie «serait décrite dans les néoplasmes associés au VEB». Il nous semble utile, pour l'avenir de reprendre une étude de ce type car l'étude des lignées possédant cette anomalie du 22 pourrait contribuer à une meilleure connaissance des aspects cytogénétiques du lymphome de BURKITT.

4/ L'anomalie 6q+ par translocation (6q;1q) (qter;q21) n'était présente que dans 85 % des mitoses examinées dans la moëlle osseuse. Elle est retrouvée par contre dans toutes les cellules en cultures et l'on doit bien sûr discuter d'un éventuel rôle sélectif qui donnerait en culture, un avantage au clone porteur d'une telle anomalie.

Il faut signaler aussi que la même anomalie est décrite par BERGER (R. BERGER 1979) et par SLATER cette fois dans un cas de Leucémie Lymphoblastique de type BURKITT (R. SLATER 1979). Les deux premiers cas à notre connaissance n'ont pas été cultivés.

Pour conclure ce chapitre, nous voulons simplement souligner à nouveau l'intérêt de la cytogénétique pour une meilleure compréhension de la pathogénie du lymphome de BURKITT.

Comme nous l'avons montré, cet abord particulier semble utile, à la fois pour les formes VEB- et VEB+ . Les anomalies cytogénétiques sont très probablement beaucoup plus constantes que l'association avec le virus et nous ne serions pas surpris qu'elles apportent beaucoup plus dans l'avenir que l'étude sérologique et virologique . L'étude coopérative, qui débute actuellement au CIRC, comprend également un abord cytogénétique .

CONCLUSIONS PROSPECTIVES

Le Lymphome de BURKITT en France est donc une réalité . Nous avons essayé de montrer qu'il pose des questions passionnantes, pour lesquelles on peut espérer obtenir, dans des délais assez brefs, des réponses précises . Nos résultats sont préliminaires et incitent à la prudence . Celle-ci paraît également justifiée par l'ensemble des travaux actuels sur le lymphome de BURKITT.

En effet, après 15 ans de recherches intensives dans le monde entier, il n'y a toujours pas de preuves formelles que le VEB peut être la cause d'un cancer, que ce soit le LB ou le carcinome du naso-pharynx. On peut simplement lui attribuer un rôle dans le déterminisme du LB, surtout en Afrique, où 95 % des cas sont associés au virus .

Les anomalies cytogénétiques sont d'individualisation plus récentes et il semble qu'elles pourraient jouer un rôle important. Celui-ci est indépendant de l'association avec le VEB . On ne peut cependant pas apporter la preuve d'un éventuel rôle déclenchant des anomalies cytogénétiques dans la prolifération monoclonale qui caractérise le LB .

Nous voulons simplement, pour conclure, envisager les principales hypothèses sur le rôle du VEB et des anomalies cytogénétiques avant de les réunir en nous appuyant sur l'hypothèse en 3 étapes de Georges KLEIN :

1) *En ce qui concerne le VEB, on ne dispose actuellement que de deux certitudes :*

- c'est l'agent causal de la majorité des mononucléoses infectieuses .
- il est associé à la prolifération maligne et monoclonale des lymphocytes B dans la grande majorité des lymphomes de BURKITT endémiques et dans une proportion moins importante mais mal définie des cas non endémiques .

Puisque le LB n'est pas la conséquence directe de l'infection primaire par le VEB (voir précédemment) on peut envisager que celui-ci intervienne dans le déclenchement du lymphome d'une manière indirecte . De nombreuses hypothèses ont été formulées incriminant un déficit immunitaire génétique ou acquis :

- L'étude des sujets à haut risque (déficits immunitaires) paraît une voie intéressante, mais aucune preuve sur le rôle éventuel d'un déficit immunitaire n'a pu être apportée jusqu'ici dans un LB (J. PURTILLO 1980) .
- l'hypothèse selon laquelle le VEB induirait une réaction de type «greffon contre hôte» est formulée par PURTILLO qui n'en apporte cependant aucune preuve (J. PURTILLO 1980) . Elle reste pourtant séduisante car la fièvre, le rash cutané, l'hépatosplénomégalie, l'hypogammaglobulinémie sont des signes communs à la GVH et à de nombreuses maladies associées au VEB .

Le virus pourrait donc jouer un rôle indirect qui serait un rôle d'initiation de la prémalignté, transformant des cellules normales en un groupe de cellules quiescentes et immortelles . Il faut alors envisager un deuxième mécanisme pour transformer ces cellules quiescentes en cellules malignes . Enfin, dans cette hypothèse, on ne peut exclure que le virus ne soit pas l'agent initiateur mais simplement un agent augmentant le pool des cellules pré-malignes initiées.

2) *En ce qui concerne les anomalies cytogénétiques déjà largement envisagées (voir précédemment) il faut dire ici qu'elles pourraient jouer un rôle fondamental, quelle que soit l'anomalie*

en cause (et tout le monde s'accorde actuellement sur le rôle majeur du chromosome 8). Elles ne jouent probablement pas un rôle physiopathologique direct. La majorité des translocations parfaitement identifiées dans le BURKITT sont en effet des translocations réciproques et elles n'entraînent pas un effet de surdosage génique vrai. On peut imaginer par contre avec G. KLEIN que «des effets de position» ou des délétions mineures pourraient modifier l'activité d'un ou de plusieurs gènes dont le rôle serait fondamental pour le contrôle de la prolifération cellulaire (G. KLEIN 1979).

Les problèmes restant à résoudre sont nombreux dans ce domaine de la cytogénétique qui sera dominé nous semble-t-il dans l'avenir par le «gene mapping».

3) L'hypothèse de Georges KLEIN est séduisante car elle réunit les deux points que nous avons largement développés dans ce chapitre donnant au VEB et aux anomalies cytogénétiques un rôle précis dans le déterminisme du lymphome de BURKITT.

Cette hypothèse est en accord avec tous les résultats publiés jusqu'ici dans la littérature et suppose 3 étapes (figure 47) :

- Le virus EB serait un agent INITIATEUR capable d'immortaliser (comme beaucoup d'autres Herpes virus) un groupe de cellules diploïdes et polyclonales. Les cellules portent le DNA viral et sont représentées in vivo par les cellules de la MNI et in vitro par les lignées lymphoblastoïdes. Ces cellules sont EBNA+ non malignes et ont un stock chromosomique diploïde.

- Un agent X joue alors le rôle de PROMOTEUR de la division cellulaire. Il peut s'agir d'un agent extérieur (tel le paludisme en Afrique), d'un agent intérieur (déficit immunitaire génétique par exemple) ou même du fruit d'un hasard qui veut que dans ces cellules immortelles mais quiescentes la translocation (8;14) apparaisse.

- Une fois acquise, l'anomalie cytogénétique transforme la cellule en une cellule tumorale, par modification de l'action d'un ou de plusieurs gènes.

Cette hypothèse n'est absolument pas modifiée par les translocations variantes décrites récemment puisqu'elles intéressent toutes le chromosome 8 et qu'on peut penser que c'est lui qui est le responsable de la prolifération maligne .

Elle reste tout à fait satisfaisante pour les formes non associées au VEB (figure 47). L'agent initiateur serait différent (viral, chimique ou physique par exemple) mais entrainerait aussi l'imortalisation d'un groupe de cellules qu'un même agent promoteur peut alors transformer en une cellule maligne et polyploïde contenant aussi l'anomalie cytogénétique de base .

Telles sont les hypothèses. Il nous semble qu'il faudra, dans l'avenir, reprendre les problèmes suivants :

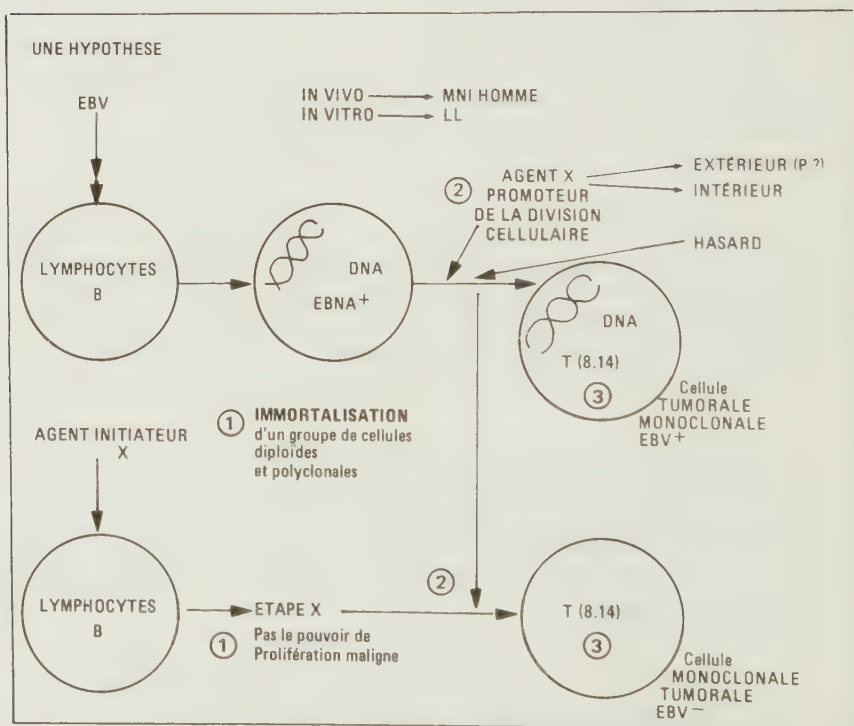


FIGURE 47 - Schéma personnel d'après l'hypothèse en 3 étapes de G. KLEIN (G. KLEIN 1979).

Pour répondre à ces nombreuses questions, deux voies de recherche complémentaire s'ouvrent :

- d'une part un stade descriptif : il faut multiplier les investigations pour disposer de séries importantes donc significatives. Il nous semble qu'on n'attache pas actuellement assez d'importance au moment où se situe l'examen chromosomique et il serait souhaitable de distinguer clairement ce qui est décrit au stade du diagnostic de ce qui est décrit en phase terminale (l'idéal étant bien sûr de disposer des deux informations).

- d'autre part, un stade physiopathologique: objet par définition de travaux coopératifs dont le but sera :

- de comparer les lignées en culture en fonction de l'anomalie qui y est décrite,

- d'utiliser toutes les techniques modernes (hybridation moléculaire et dosage génique surtout) pour quitter la cytogénétique descriptive et essayer d'aborder au niveau du gène la physiopathologie.

On voit au terme de ce travail, que les questions restent nombreuses. Nous avons essayé de les formuler dans cet essai d'individualisation du lymphome de Burkitt chez l'enfant. Elles nous paraissent d'un intérêt suffisant pour essayer dans l'avenir de compléter nos réponses.

1/ pour le VEB, la question est : est-ce un agent initiateur (dans certains cas) et si oui, pourquoi ?

Pour y répondre, il conviendra de revoir les relations entre :

- Mononucléose infectieuse et anomalies chromosomiques .
- Déficit immunitaire et maladies associées au VEB,
- maladies de type GVHR et VEB .

2/ Quel est le rôle des anomalies cytogénétiques ?

S'agit-il d'un simple témoin de la prolifération maligne ? (ce qui expliquerait qu'elles soient plus souvent décrites dans les rechutes).

Ou bien ces anomalies jouent-elles un rôle majeur et alors par quel mécanisme ? Sont-elles le témoin d'une défense cellulaire ? (certains arguments de l'hybridation plaident pour cette hypothèse) ou au contraire, par le biais d'une modification de la physiologie génique, sont-elles la cause de la prolifération maligne ? et dans ce cas par un rôle « positif » (action d'un gène de structure) ou « négatif » (de répression d'un gène régulateur ?).

CONCLUSIONS

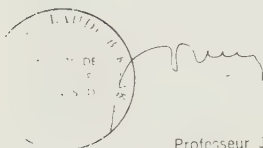
Dans un premier chapitre, nous avons essayé d'apporter une définition anatomo-clinique au L.M.N.H. de l'enfant. La définition clinique est issue d'une revue de la littérature et la définition anatomique d'une étude personnelle comparative, qui a mis en évidence une très bonne concordance entre la classification de KIEL et de LYON.

Le second chapitre analyse 110 observations de L.M.N.H. et met l'accent sur l'importance du bilan initial qui aboutit à un classement en 4 stades ayant une valeur pronostique considérable. La rapidité d'institution du traitement, l'obtention ou non de la rémission complète et les modalités du traitement sont les autres facteurs majeurs du pronostic. Les résultats du protocole COPAD sont comparés à la série historique et surtout aux séries récentes de la littérature. Ils sont bons pour les stades I et II, satisfaisants pour les stades III et très mauvais pour les stades IV. Nous concluons ce chapitre par des propositions qui insistent sur l'apport de la chimiothérapie lourde suivie d'autogreffe de moëlle préalablement congelée.

Les deux premiers chapitres individualisent le lymphome de Burkitt au sein des L.M.N.H. de l'enfant. Nous rapportons la première observation française de lymphome de Burkitt associé à l'É.B.V. et les résultats de notre travail personnel sur ce sujet depuis un an. Nous rapportons également une observation de lymphome de Burkitt non associé à l'É.B.V., dont l'intérêt est représenté par la description dans les cellules tumorales d'une anomalie chromosomique exceptionnelle la translocation (8;22).

A partir de ce travail personnel, des questions sont posées sur la pathogénie du lymphome de Burkitt non endémique. Les premières réponses sont apportées. Les études prospectives sont envisagées et leurs motivations expliquées.

Vu, Le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon Sud



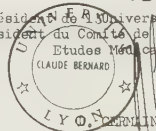
Professeur J. NORMAND

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

P'Almi François
Almi

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le **12 MARS 1980**

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales



BIBLIOGRAPHIE

- 01 ABLASHI D.V., DE THE G., EASTON J.M., LIABEU F. A., LEVINE P.H. and ARMSTRONG G.R.
Antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) antigens in sera of American Burkitt's lymphoma patients. *Biomedicine*, 20, 288-293 (1974).
- 02 ACCAR S., TEKINALP G., OZSOYLU S., CEVIK N. and YASAR H.
Burkitt's lymphoma cell leukemia. *Acta Haematol.* 57, 188-192 (1977).
- 03 AGHAI E., HULU N., VIRAG I., KENDE G., RAMOT B.
Childhood non hodgkin's lymphoma. A study of 17 cases in Israel. *Cancer* 33, 1411-1416 (1974).
- 04 AHLQVIST J. and WALLGREN G.R.
A case of Burkitt's lymphoma in Finland. *Int. J. Cancer*, 2, 581-582 (1967).
- 05 AHLSTROM C.G., ANDERSON T., KLEIN G. and AKERMAN M.
Malignant lymphoma of Burkitt type in Sweden. *Int. J. Cancer*, 2, 583-585. (1967).
- 06 AL-ATTAR A., AL-MONDHIRY H., AL-BAHRANI Z. and AL-SALEEM T.
Burkitt's lymphoma in Iraq. Clinical and Pathological study of 47 patients. *Int. J. Cancer*, 23, 14-17. (1979).
- 07 AMPAR B., HSU K., NARTOS L., WALICER J.
Serologic evidence that herpes type virus is the etiologic agent of heterophile positive infectious mononucleosis. *PNAS*, 68, 1407-1411 (1971).
- 08 ANDERSSON M., KLEIN G., ZIEGLER J.L. and HENLE W.
Association of Epstein-Barr viral genomes with American Burkitt's lymphoma. *Nature*, 260, 357-359. (1976).
- 09 ARAMSRI B., PIYARATN P., KAMBHU P. and THITATHIAN S.
Burkitt's tumour in a Thai patient. *Int. J. Cancer* 2, 586-587 (1967)
- 10 APSENEAU J.L., CANELLOS G.P., BANKS P.M., BERARD C.W. GRALNICK H.R. and DE VITA V.T.
American Burkitt's lymphoma : a clinico-pathological study of 30 cases. Clinical factors relating to prolonged survival. *Amer J. Med.* 58, 314-321 (1975).

- 11 **BAI B.M., and AGRAWAL K.L.,**
A case of Burkitt's lymphoma in India. *Int. J. Cancer*, 2, 588-590 (1967).
- 12 **BANKS P.M., ARSENEAU J.C., GRALNICK H.R., CANELLOS G.O.,
DE VITA V.T. and BERARD C.W.**
American Burkitt's lymphoma : a clinico-pathological study of 30 cases
II. Pathologic Correlation. *Amer. J. Med.* 58, 322-329 (1975).
- 13 **BELTRAN G., BAEZ A. and CORREA P.**
Burkitt's lymphoma in Colombia. *Amer. J. of Med.*, 30, 211-216. (1966).
- 14 **BENNETT J.M., CATOVSKY D., DANIEL M.T., FLANDRIN G., GALTON
D.A.G., GRALNICK H.R. and SULTAN C.**
Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br. J. Haematol.*
33, 451-458. (1976).
- 15 **BERGER R., BERNHEIM A., FLANDRIN G., DANIEL M.T., SCHAISSON
G., BROUET O.C. and BERNARD J.**
Translocation (8; 14) dans la leucémie lymphoblastique de type Burkitt.
Nouv. Presse Med. 8, 181-183. (1979).
- 16 **BERNARD A., BOUMSELL L., BAYLE C., RICHARD Y., COPPIN H.,
PENIT C., ROUGET P., MICHEAU C., CLAUSSE B., GERARD-MARCHANT
R., DAUSSET J. and LEMERLE J.**
Subsets of malignant lymphomas in children related to cell phenotype.
Blood, 54, 4, 1058-1068. (1979).
- 17 **BLUMMING A.Z., ZIEGLER J.L. and CARBONE P.P.**
Bone marrow involvement in Burkitt's lymphoma - Results of a prospective
study. *Br. J. Haematol.* 22, 369-372 (1972).
- 18 **BONESANA A.C., SCHVARTZMANN E., ROCAGARCIA C. PEPENDIECK
C. SACKMANN F., OJEDA F., KVICALA R., PAVLOWSKY S., LEIN J.
PENCHANSKY L.**
Non hodgkin's lymphoma in children. An analysis of 122 cases from Argentina
Cancer 41, 2372-2378. (1978).
- 19 **BORNKAMM G.W., STEIN H., LENNERT K., RUGGEBERG F., BARTELS
ZUR HAUSEN H.**
Attempts to demonstrate virus-specific sequences in human tumors. IV. EB
viral DNA in European Burkitt lymphoma and immunoblastic lymphoma-
denopathy with excessive plasmacytosis. *Int. J. Cancer*, 17 177-181. (1976).
- 20 **BOUND J.P. and MURRAY S.M.**
A case of Burkitt's tumour in England *Int. J. Cancer.* 2, 589-591 (1967)

- 21 **BRABAND H.**
Burkitt tumor. Klinik, Epidemiologie and Radiologie. Georg. Thieme Verlag Stuttgart (1968).
- 22 **BREARLEY R.L., LISTER T.A., WHITEHOUSE J.M.A. and STANSFELD A.G.**
Burkitt's lymphoma in British adults : clinical features and response to chemotherapy. Brit. J. Cancer 35, 484-487 (1977).
- 23 **BRENTANO L. and FAGUNDES L.A.**
Anatomo-clinical conference of the Faculty of Medicine Porto Alegre Rev. Associacio Med. Brasil 13, 390-394 (1967).
- 24 **BURKITT D.**
A sarcoma involving the jaws in African children. Br. J. Surg 46, 218-223 (1958).
- 25 **BERTRAND S., BERGER R., PHILIP T., BRYON P.A., DORE J.F. BRUNAT MENTIGNY M. LENOIR G.**
Variant translocation in a non endemic child case of Burkitt's lymphoma : a (8 ; 22) translocation in the Epstein-Barr virus negative tumour and derived cell line. Eur. J. Cancer (Soumis 1980).
- 26 **BURKITT D.**
A children's cancer dependent on climatic factors Nature (London) 194, 232-234 (1962).
- 27 **BURKITT D.**
Determining the climatic limitations of a children's cancer common in Africa. Br. Med. J. 2, 1019-1023 (1962).
- 28 **BURKITT D., KYALWAZI S.,**
Spontaneous remission of African lymphoma Br. J. Cancer 21, 14-16 (1967)
- 29 **CARVALHO A.R.L.**
Linfoma Burkitt. Arg. oncologia. 9, 133-138 (1968).
- 30 **CARVALHO R.P.S., EVANS A.S., FROST P., DAUDORF G., CAMARGO M.E. and JAMRA M.**
EBV infections in Brazil ; I. Occurrence in normal persons in lymphomas and in leukaemias. Int. J. Cancer 11, 191-201 (1973).
- 31 **CATOVSKY D., PITTMAN S., LEWIS D., PEARSE E.**
Marker chromosome 14 q⁺ in follicular lymphoma in transformation. Lancet 29, 934-935 (1977).

- 32 **CAVDAR A.O.**
Ve arkadaşları : Burkitt tumorii vak'aları. *Kanser J.* 537 (1971).
- 33 **CEHRELIC C. and TOSUN N.**
Burkitt's lymphoma cell leukemia in a Turkey boy. *Cancer* 36, 1444-1449 (1975).
- 34 **CHAVES E., TRIGUEIRO W., NOBREGA C.G. and FURTADO P.G.**
Burkitt's lymphoma with primary localizations in the abdomen. A report of two cases. *Rev. Bras. Ciz.* 1, 7-16 (1977).
- 35 **COHEN M.H., BENNETT J.M. and BERARD C.W.**
Burkitt's tumour in the United States. *Cancer* 23, 1259-1272 (1969).
- 36 **COLLINS C.D., PULLAN J.M., TIGHE J.R. and VANIER M.**
A case of Burkitt's lymphoma in England. *Int. J. Cancer* 2, 590-591 (1967).
- 37 **CRAWFORD D., RICKINSON A., FINERTY S., EPSTEIN N.**
EBV genome containing EB nuclear antigen negative B lymphocyte populations in blood in MNI. *J. Genet Virol* 38, 449-460 (1978).
- 38 **CROCE C.M., SHANDER M., MARTINIS J., CICUREL L., D'ANCONA C. DOLBY T.W., KOPROWSKI H.**
Chromosomal localisation of the genes for human immunoglobulin heavy chains *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 7, 3416-3419 (1979).
- 39 **CUEVAS G., SILVAN A, CANTON G., DELGADO J., GUERRERO D.**
Linfoma de Burkitt : A portacion de un caso. *An Esp. Pediat.* 4, 104-109 (1976).
- 40 **DALLDORF G., CARVALHO R.P.S., JAMRA M., ERICH D., and MARIGO C.**
The lymphomas of Brazilian children *J. Amer. Med. Assoc.* 208, 1365-1368 (1969).
- 41 **DELEMARRE J.F.M., HOLLANDER C.F., FRENKEL M. and LEEUW-ISRAEL F.R.**
A case of a so-called Burkitt tumour in a Dutch boy. *Int. J. Cancer* 2, 594-595 (1967).
- 42 **DORFMAN R.F.**
Childhood lymphosarcoma in St. Louis, Missouri, clinically and biologically resembling Burkitt's tumour. *Cancer*, 18, 418-430 (1965).
- 43 **DRUT R.**
Undifferentiated Burkitt-type malignant lymphoma. Six cases. *Medicina (B. Airea)* 38, 159-164 (1978).

- 44 **ENDO Y., YOSHIDA M. and MORIWAKI S.**
A case of Burkitt's tumour. Japan Cancer Clin. 19, 948-952 (1973).
- 45 **EPSTEIN A.L., MAC CAW B.K., HECHT F., KAPLAN H.S.**
Fonctional and cytogenetic characterization of established human malignant lymphoma cell lines. Human lymphocyte differentiation. Its application to cancer.
INSERM symposium n. 8 1978 Elsevier, North Holland.
- 46 **EPSTEIN M., ACHONG B., BARR Y.**
Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma Lancet 1, 702-703 (1964).
- 47 **EPSTEIN M.A., EPSTEIN-BARR**
Epstein-Barr virus as the cause of a human cancer. Nature 274, 740-741 (1978).
- 48 **EPSTEIN M.A., ACHONG B.G.**
The relationship of the virus to Burkitt lymphoma
In the Epstein-Barr Virus p 322-329 Springer Verlag New York (1979).
- 49 **EPSTEIN M.A., ACHONG B.G.**
Discovery and general biology of EBV
In the Epstein-Barr Virus P 1-22. Springer Verlag New York (1979).
- 50 **EPSTEIN M.A., ACHONG B., BARR M.**
Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma Lancet 1, 702-703 (1979).
- 51 **ERNBERG I., KLEIN G.**
EB virus Induced antigens In the Epstein-Barr virus P 40-52. Springer Verlag New York (1979).
- 52 **FAGUNDES L., DE OLIVERA R., AMARAL R.**
Childhood lymphosarcoma in the state of rio grande del so. Brazil Report of 20 cases histologically similar to Burkitt's tumor. Cancer 22, 1283-1291 (1968).
- 53 **FIORENTINO M., PALU G., SPERANDIO P., VINANTE O., DE BESI P., REALDI G., PENNELLI N.**
Non-African sporadic Burkitt's lymphoma in Italian patients. Eur. J. Cancer 14, 15-22 (1978).
- 54 **FERLIN D.C., COELHO DE MEDEIROS C., DELACOSTE C.A. and LAMBERT H.**
Burkitt's lymphoma HGePA Rev. Nraz 1, 11-14 (1977).

- 55 **FLANDRIN G., BROUET J.C., DANIEL M.I., and PREUD'HOMME J.L.**
Acute leukemia with Burkitt's tumor cells : a study of six cases with special reference to lymphocyte surface marker. *Blood* 45, 183-188 (1975).
- 56 **FRAISSE J., LENOIR G., VASSELON C., JAUBERT J., BRIZARD C.P.**
Variant translocation in Burkitt's lymphoma : 8, 22 translocation in a french patient with EBV associated tumor. *Lancet* (Soumis 1980).
- 57 **FREUNDLICH E., SUPRUN H., BRAUNSTEIN L., STANLER B., YAROM S. and LEVY J.**
Burkitt's lymphoma in an Israeli child. *Israel J. Med. SA* 9, 1052-1054 (1973).
- 58 **FUKUHURA S., ROWLEY D.,**
Chromosome 14 translocations in non Burkitt lymphomas. *Int. J. Cancer* 22, 14-21 (1978).
- 59 **FUKUHARA S.**
Significances of 14 qt translocations in non-hodgkin lymphomas. *Virchows Arch. B. cell Path* 29, 9-106 (1978).
- 60 **FUKUHARA S., ROWLEY J.D., GOLOMB H.M.**
Chromosome abnormalities in poorly differentiated lymphocytic lymphoma. *Cancer research*. 39, 3119-3128 (1979).
- 61 **GALLMEIR W.M., GOBET F.W., HARTUNG W. and SCHMIDT C.G.**
Studien an einem Burkitt lymphoma. *Klin. Wochenschr.* 48, 537-542 (1970).
- 62 **GASPARINI M., BELLANI F., LUMBARDI F., LATTUADA A., PILUTTI S. RILKE F.**
Childhood non hodgkin's malignant lymphomas : a clinicopathologic retrospective study. *Med. Ped. On cology* (Uprint 1979).
- 63 **GOETZ O., LAMPERT F., PELLER P. and PRECHTEL K.**
Burkitt's tumour in a 10 year old boy confirmed histologically and virologically. *Munch. Wochenschr.* 112, 1373-1376 (1970).
- 64 **GOLDBLUM N., BEN BASSAT H., NITRANI S., ANDERSSON-ANVRET M., GOLDBLUM T., AGHAI E., RAMOT B. and KLEIN G.**
A case of an Epstein-Barr virus (EBV) genome carrying lymphoma in an Israeli-Arab child. *Europ. J. Cancer*, 13, 693-698 (1977).
- 65 **GOTLIEB-STEMASKY T., RAMOT B., VENSOVER A., AGHAI E., KENDE G., NINIO G. and MODAN M.**
Antibodies to Epstein-Barr viral capsid and early antigens associated with Burkitt lymphoma and lymphoblastic lymphosarcoma in Israel. *J. Nat. Cancer Inst* 56, 721-723 (1976).

- 66 **GRAMPA G., BESTETTI-BOSISIO M., BERSAMINI F. and ARLOTTA P.**
A case of Burkitt's tumour in Italy. *Patho Eur.* 5, 470-484 (1970).
- 67 **HALL R.K. and CUSSEN L.J.**
Burkitt's tumour : an Australian case.
Int. J. Cancer, 2, 599-602 (1967).
- 68 **HENLE G., HENLE W.**
Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J. Bacteriol* 91, 1248-1250 (1966).
- 69 **HENLE G., HENLE W., CLIFFORD P., DIEHL V., KAFUKO G., TUKEI P., ZIEGLER J.L.**
Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control group.
J. Natl. Cancer Inst. 43, 1147-1157 (1969).
- 70 **HENLE W., HENLE G.**
Antibodies to the R. Component of Epstein-Barr virus induced early antigens in Burkitt's lymphoma exceeding in titer antibodies to Epstein-Barr viral capsid antigen *J. Natl. Cancer. Inst.* 58, 785-786 (1977).
- 71 **HENLE W., HENLE G., LENNETTE E.**
Le virus d'Epstein-Barr. *Scientific Americain. Traduction Francaise (Pour la Science)* 30-40, Septembre (1979).
- 72 **HIRSHAUDT Y., COHEN M.H. and STEVENS D.A.**
Epstein-Barr virus antibodies in American and African Burkitt's lymphoma.
Lancet 2, 114-116 (1973).
- 73 **HOOGSTRATEN J.,**
Observations on Burkitt's tumour in central and Northern Canada. *Int. J. Cancer.* 2, 566-575 (1967).
- 74 **IVERSEN O.H. and HARKET R.**
Burkitt's tumour in Norway. A survey of possible cases occurring in the period 1953-1962. *Eur. J. Cancer* 4, 383-389 (1968).
- 75 **JARVIS J.E., BALL G., RICHINSON A., EPSTEIN M.A.**
Cytogenetic studies on human lymphoblastoid cell lines from Burkitt's lymphoma and others sources *Int. J. Cancer* 14, 712 (1974).
- 76 **JENSEN M.K.**
Three Danish cases of malignant childhood lymphoma (Burkitt). *Acta Pathol Scand.* 70, 229-235 (1967).

- 77 JONCAS J.H., RIOUX E., WASTIAUX J.P., LEYRITZ M., ROBILLARD L. and MENEZES J.
Nasopharyngeal carcinoma and Burkitt's lymphoma in a Canadian family. I. HLA typing EBV antibodies and serum immunoglobulins *Can. Med. J.* 115, 858-859 (1976).
- 78 JONCAS J.H. and RIOUX E.
Burkitt's lymphoma of the jaw in a Canadian child. *Can. Med. J.* 117, 367-368 (1977).
- 79 KAFUKO G., HENDERSON B., KIRYA B., MUNUBE G., TUKEI P., DAY N., HENLE G., HENLE W., MORROW R., PIKE N., SMITH P.G., WILLIAMS E.
Epstein-Barr virus antibody levels in children from the west NILN district of ouganda. Report of a field study.
Lancet 1 706-709 (1972).
- 80 KAISER-Mc CAW B., EPSTEIN A.L., KAPLAN H.S. and HECHT F.
Chromosome 14 translocation in African and North American Burkitt's lymphoma. *Int. J. Cancer* 19,487-497 (1977).
- 81 KAKATI S., BARCOS M., SANDBERG A.
The 14 q⁺ anomaly in an American Burkitt lymphoma and its value in the definition of lymphoproliferative disorders.
Medical and Pediatrics Oncology 6, 121-129 (1977)
- 82 KALBIAN V.
A case of Burkitt's lymphoma in an Arab child from Jordan. *Int. J. Cancer* 2, 603-605 (1967).
- 83 KLEIN G.
Lymphoma development in mice and men : diversity of initiation is followed by convergent cytogenetic evolution. *Proc. Natl. Acad. USA* 76 pp. 2442-2446 (1979).
- 84 KRISHNAPPA A. and BURKE T.
A case of Burkitt's lymphoma in Johore west Malaysia. *Int. J. Cancer* 2, 604-605 (1967).
- 85 LAURENTI G.B.
Burkitt's lymphoma : presentation of five cases. *Gass. Int. Med. Chir.* 77, 1565-1577 (1972).
- 86 LANGE B., ARBETER A., HEWETSON J., HENLE W.
Longitudinal study of Epstein-Barr virus antibody titres and excretion in pediatric patients with hodgkin's disease. *Int. J. Cancer* 521-527 (1978).

- 87 **LENOIR G., BERTHELON M.C., FAVRE M.C., DETHE G.**
Characterization of EBV antigens. 1 Biochemical analysis of the complement fixing soluble antigen and relationship with EBV associated nuclear antigen. *J. Virol* 17 672-674 (1976).
- 88 **LENOIR G., PHILIP T.**
Lymphome de Burkitt et virus Epstein -Barr.. *Nouvelle Presse médicale* 8, 4017 (1979).
- 89 **LENOIR G., PHILIP T., BORNKAMM G.W., GILLET P., BRYON P.A., BOUVIER R., DODAT H., DORE J.F., BRUNAT-MENTIGNY M., and HERMIER M.**
Lymphome de Burkitt associe au virus Epstein-Barr chez un enfant francais *Nouvelle Presse Medicale*, 8, 4031-4034 (1979).
- 90 **LENOIR G., PHILIP T., & COLL.**
Studies on non endemic BL cases detected in France. Results of a preliminary study (en preparation 1980):
- 91 **LEVINE P.H., and CHO B.R.**
Burkitt's lymphoma - Clinical features of North American cases. *Cancer Research* 34, 1219-1221 (1974).
- 92 **LEVINE P.H.**
Wanted : Case reports of Burkitt's lymphoma in the United States. *Med. Times* 99, 124-126 (1971).
- 93 **LEVINE P.H., CHO B.R., CONNELLY R.R., BERARD C.W., O'CONOR G.T., DORFMAN R.F., EASTON J.M. and DEVITA V.T.**
The American Burkitt lymphoma registry. A progress report *Annals of Int. Med.* 83, 31-34 (1975).
- 94 **LEVY J., HENLE G.**
Indirect immunofluorescence tests with sera from African children and cultured Burkitt lymphoma cells. *J. Bacteriol* 92, 275-276 (1966).
- 95 **LEVY R., KAPLAN H.S.**
Malignant lymphoma. Chromosome Studies in Malignant Lymphomas. *UICC technical report series* 37, 71-95 (1978).
- 96 **LEVY R., KAPLAN H.S.**
Human malignant lymphomas in culture in Malignant Lymphoma. *UICC technical report series* 37, 97-126 (1978).

- 97 **LONDONO V.L.**
Undifferentiated Burkitt's lymphoma. Analysis of five cases. Univ. Med. (Bogota) 19, 57-64 (1977).
- 98 **LUIZI A., DE PADUA-BARTELLI A., MACHADO J.C. and ACHE DE FREITAS J.P.**
Lymphoma Africano en criancas Brasileiras - Rev. Brasil. Cirurg. 49, 280-295 (1965).
- 99 **MARK J.**
Histiocytic lymphomas with the marker chromosome 14 q⁺
Hereditas 81, 289-292 (1975).
- 100 **MARK J., EKEDAH L. C., DAHLENFORS R.**
Characteristics of the banding patterns in non Hodgkin and non Burkitt lymphomas. Hereditas 88, 229-242 (1978).
- 101 **MANOLOV G. and MANOLOVA Y.**
Marker band in one chromosome 14 from Burkitt's lymphomas. Nature 237, 33-34 (1972).
- 102 **MANOLOVA Y., MANOLOV G., KIELER J., LEVAN A. and KLEIN G.**
Genesis of the 14 q⁺ marker in Burkitt's lymphoma. Hereditas, 90, 5-10 (1979).
- 103 **MANZITTI E., MANZITTI J.E. and DE BONESANA A.C.**
Burkitt's tumour. Arch. Ophtalmol. B. Aires 49, 277-282 (1974).
- 104 **MITELMAN F., ANDERSON ANVRET M., BRANDT L., CATOVSKY D. KLEIN G., MANOLOV G., MANOLOV Y., MARKE., NILSSON P.G.**
Reciprocal 8; 14 translocation in EBV negative B cell LAL with Burkitt type cells
Int. J. Cancer 24, 27-33 (1979).
- 105 **MIYOSHI I., HIRAKI S., KUBONISHI I., KISHIMOTO H., MATSUDA Y., NAKAYAMA T., TANAKA T., MASUJI H. and KIMURA I.**
Establishment of an Epstein-Barr virus negative B cell lymphoma line from a Japanese BL and its serial passage in hamsters. Cancer 40, 2999-3003 (1977).
- 106 **MIYOSHI I., HIRAKI S., TSUBOTA T., UNO J., NAKAMORA K., OTA T., JIKITA T., HAYASHII K., KATAOKA M., TANAKA T., KIMURA I., SAIRENJI T. and HINUMA Y.**
Epstein-Barr virus-positive Japanese Burkitt's lymphoma. Gann 69, 449-450 (1978).

- 107 MIYOSHI I., HIRAKI S., KIMURA K., MIYAMOTO K., SATO J.
2/8 translocation in a Japanese Burkitt's lymphoma
Experientia 35, 742-743 (1979).
- 108 NAKAMURA S., OGATA Y., KOBAYASHI T., HAYASHI I., UMEZONO A.,
NAKADA I., DEGUCHI N. and KOIDE O.
A case report of Burkitt's lymphoma presenting primarily as an ovarian
tumour. *Jap. J. Cancer* 22, 885-889 (1976).
- 109 NANDY A.K. and SENGUPTA P.
Burkitt's tumour : report of a case from Easten India. *Indian J. Cancer* 12,
354-359 (1975).
- 110 NIEDERMAN J.C., MAC COLLUM R., HENLE W. HENLE G.
Infectious mononucleosis *J. Am. Med. Assoc.* 203, 139-143 (1968).
- 111 O'CONOR
Intervention in «technical discussion group on the epidemiological and pathologica
studies on Burkitt's tumor» Who report to the director general 27/11/1964, page 9
(1964).
- 112 O'CONOR G.T., RAPPAPORT H., SMITH E.B.
Childhood lymphoma resembling Burkitt's tumour in the United States. *Cancer*
18, 330-333 (1965).
- 113 OHTAKE E., ASAKURA K., ONO Y., MOMOSE I., KUBOTA N., ITO O.,
TAMARI T. and KIKYO S.
A case of Burkitt's tumour associated with M. Proteinemia. *Jap. J. Cancer*
23, 920-926 (1977).
- 114 OLD L. BOYSE E., OETTGEN H., DE HARVEN E., GEERING G., WILLIAMSON
B., CLIFFORD P.
Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured
Burkitt's lymphoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 56, 1699-1704 (1966).
- 115 OSTHER K.
Frekvensen av Burkitt's tumor blandt tifaelde med. diagnoserne lyme eg
retikulosarkom i Sverige. *Ugeskr Laeger* 131, 1643-1646 (1969).
- 116 PAGANO J.S., SHAW J.E.,
Molecular probes and genome homolog y in the Epstein-Barr Virus p110-141,
Springs Verlag New York (1979).
- 117 PALLESEN G., ANDERSEN H., JENSEN M.K., PHILIP P., HANSEN N.T.,
BADSBERG E. and WILHOLM H.E.
Ugeskr. Laeq. 14, 1827-1832 (1979).

- 118 **PHILIP P., JENSEN M.K. and PALLESEN G.**
Marker chromosome 14 q* in non endemic Burkitt's lymphoma. Cancer 39, 1495-1499 (1977).
- 119 **PHILIP T., LENOIR G., BERTRAND S., DORE J.F., HERVE P., BRUNAT-MENTIGNY M.**
Epstein-Barr virus and (8/14)translocation in non endemic Burkitt's lymphoma from Lyon France. Soumis a la Societe Internationale d'oncologie Pediatrique Budapest Septembre (1980).
- 120 **PHILIP T., LENOIR G., HERMIER M., BRYON P.A., GERARD-MARCHANT R., BRUNAT MENTIGNY M.**
Lymphome de Burkitt associé à l'EBV. Deux premières observations françaises. Société Française de Pédiatrie. (Communication Orale - Novembre 1979).
- 121 **PURTILLO D.**
Epstein-Barr virus induced oncogenesis in immune deficient individuals the Lancet 9, 300-303 (1980).
- 122 **QASSAB K., AL-KHATEEB A.K. and ALANI A.**
Sporadic cases resembling Burkitt's lymphoma in Iraq. Int. J. Cancer 2, 605-609 (1967).
- 123 **REEDMAN B.M., KLEIN G.**
Cellular localization of an Epstein-Barr virus (EBV) associated complement fixing antigen in producer and non producer lymphoblastoid cell lines. Int. J. Cancer 11, 499-520 (1973).
- 124 **ROCCHI G., DE FELICI A., RAGONA G., HEINZ A.**
Quantitative evaluation of EBV infected mononuclear peripheral blood leukocytes in infectious mononucleosis. New. Eng. J. Med. 96, 132-134 (1977).
- 125 **ROIZMAN D., FURLONG D.**
The replication of herpes virus «Comprehensive virology» édité par Plenum Press New York (1964).
- 126 **ROSEN F.S.**
Lymphoma, immunodeficiency and the Epstein-Barr virus. New Engl. J. Med. 17, 1120-1121 (1977).
- 127 **ROWLEY J.**
Chromosomes in leukemia and lymphoma. Seminars in hematology 15, 301-319 (1977).

- 128 **SAY B., HOSAL N. and TINAZTEPE B.**
A case of lymphosarcoma resembling Burkitt's tumour in a Turkish Child. *Int. J. Cancer* 2,610 < (1967).
- 129 **SCHIEF A.**
Lymphoblastische sarkom vom Burkitt-type (sogenannten Weisser Burkitt tumor) *Med. Klin.* 71, 1736-1739 (1976).
- 130 **SCULLY R., GALDABINI J., MAC NEELY B.**
Case records of the massachusetts general hospital n° 61980 *New Engl. J. Med.* 302, 389-395 (1980).
- 131 **SEIGNEURIN J.M., LENOIR G.**
Données récentes sur le rôle pathogène du virus Epstein-Barr. *Nouv. Presse Médicale* 7, pp. 4003-4004 (1978).
- 132 **SEIGNEURIN J.M., KRESSMANN M.C., LAVOUE M.F., SAEZ G., LENOIR G.**
Mononucléose infectieuse : intérêt de la recherche des différents anticorps anti-virus Epstein-Barr. *Nouv. Presse Méd.* 7, 4005-4010 (1978).
- 133 **SINGH J.P., MEHRA S., DAS GUPTA P.R. and REYS R.**
Burkitt's lymphoma without jaw involvement. *Indian J. Cancer* 9, 175-179 (1972).
- 134 **SLATER R.M., PHILIP P., BADSBERG E., BEHRENDT H., HANSEN M., VANHEERDE P.**
A 14 q⁺ chromosome in a B cell acute lymphocytic leukemia and in a leukemic non endemic Burkitt lymphoma. *Int. J. Cancer* 23, 639-647 (1979).
- 135 **SOHIER R.**
Non endemic Burkitt's lymphoma : compilation of the littérature usage interne CIRC Lyon (non publiée) (1980).
- 136 **SOUILLET G., PHILIPPE N., BRYON P., MANEL A.M., CHARRIN C., COIFFIER B., BERTOGLIO J., GERMAIN D.**
Lymphosarcome diffus immunoblastique et de type Burkitt chez l'enfant à propos de 8 observations. *Nouv. Rev. Fran. Hemato* 18, 1966-1969 (1977).
- 137 **STASBERG H.,**
Lymphoreticular tumors in Norway and in other European countries. *J. Nat. Cancer Inst.* 50, 1685-1702 (1973).
- 138 **STEVENS D.A., O'CONOR G.T., LEVINE P.H. and ROSEN R.B.**
Acute leukemia with Burkitt's lymphoma cells and Burkitt's lymphoma. *Ann. Int. Med.* 76, 967-973 (1972).

- 139 SUBBUSWAMY S.G., MENON G.G. and TALWALKER V.
Burkitt's lymphoma : report of case. Indian J. Cancer 11, 349-354 (1974).
- 140 TALVAKAR G.V., SEMPAT M.B., DESAI P.B., NADARNAKI J.S., DOCTOR V.M
Burkitt's lymphoma in Western india. A report of six cases. Indian J. Cancer 13,25-32 (1976).
- 141 TANAKA T., KOMATSURABA S., MIYOSHI I., HIRAKI S., TADA S.,
KUBONISHI I., HUJII M. and SEZAKI T.
Non-African Burkitt's lymphoma in young women. Acta Pathol. Jap. 26, 619-628 (1976).
- 142 TINAZTEPE B., ISIK T. and TINAZTEPE K.
Burkitt tumour. Çocuk Sagligi ve Hastiliklari Dergisi. 16, 253-260 (1973)
- 143 TENSELDAM R., COOCKE R., ATKINSON L.
Childhood lymphoma in the territories of Papua and New Guinea. Cancer 19, 437-446 (1966).
- 144 THE G. DE . LENOIR G.
Comparative diagnosis of Epstein-Barr virus related diseases : infectuous mononucleosis, Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. Comparative diagnosis of viral desease. Vol. 1 part A 6, 195-239 (1977).
- 145 THE G. de., GESER A., DAY N.E., TUKEI P.M., WILLIAMS E.H., BERI D.P.,
SMITH P.G., DEAN A.G., BORNKAMM G.W., FEORINO P., HENLE W.
Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. Nature 274, 756-761 (1978).
- 146 TYAGI S.P.
Undifferentiated retroperitoneal lymphocytic lymphoma (Burkitt's lymphoma). Indian J. Cancer 13, 192-195 (1976).
- 147 VAN DEN BERGHE H., PARLOIR C., GOSSEYE S., ENGLEBIENNE V.,
CORNU G., SOKAL G.
Variant translocation in Burkitt lymphoma. Cancer genetics and cytogenetics 1, 9-14 (1979).
- 148 WATT J.L., PAGE B.M., DAVIDSONN R.J.
Cytogenetic study of 10 cases of infections mononucleasis. Clinical Genetics 12, 267-274 (1977).

- 149 WILLEMIN G., LAVAROC M., MENUT G., RAYNAUD E., GISCLARD L., MIALLIER R., LAVIGNON A.,
Sarcome de type Burkitt chez un enfant Européen ayant fait un séjour en Afrique. Arch. Fran. Ped. 13, 1183-119 (1966).
- 150 WALDMANN Von W., ZASTROW J. and SANDER P.
Zum nichtafrikanischen Burkitt lymphom in kieferbereich. Dt gesunch. Wesen 34, 1810-1814 (1979).
- 151 WRIGHT D.H.
Burkitt's tumour and childhood lymphosarcoma. Clin. Pediatrics 6, 116-122 (1967).
- 152 WRIGHT D.H.
Burkitt's tumour in England : a comparison with childhood lymphosarcoma. Int. J. Cancer 1, 503-514 (1966).
- 153 WRIGHT D.H.
Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma. New Engl. J. Med. 9, 511 (1978).
- 154 WHO Memoranda :
Histopathological definition of Burkitt's tumour. Bull. WHO 40, 601-607 (1969).
- 155 ZECH L., HAGLUND U., NILSSON K., KLEIN G.
Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt's lymphoma. Int. J. Cancer, 17, 45-56 (1976).
- 156 ZIEGLER J.L.
Treatment results of 54 American patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. New Engl. J. Med. 297, 75-80 (1977).
- 157 ZIEGLER J.L., DEISSERUTH A.B., APPELEBAUM R., GRAW R.,
Burkitt's lymphoma. A model for intensive chemotherapy. Seminars in oncology 4, 317-324 (1977).
- 158 ZORNOZA J., JONSSON K., WALLACE S., LUKEMAN J.N.
Fine needle aspiration biopsy of retroperitoneal lymph nodes and abdominal masses: an updated report. Radiology 125, 1, 87-88 (1977).
- 159 ZUR HAUSEN H., SCHULTE-HOLTH USEN H., KLEIN G., HENLE G., HENLE CLIFFORD P. and SANTESSON L.
EBV DNA in biopsies of Burkitt's lymphoma and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. Nature (Lond.) 228, 1056-1058 (1970).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	23
CHAPITRE I - DEFINITION ANATOMO-CLINIQUE DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS DE L'ENFANT	37
DONNÉES GÉNÉRALES	39
Historique	39
Les classifications actuelles	42
Apport de l'immunologie	48
Définition d'un lymphome	62
TRAVAIL PERSONNEL	64
Matériel et méthodes	64
Résultats	68
Commentaires	72
CONCLUSIONS	90
LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE	91
BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE I	97
 CHAPITRE II - ETUDE ANATO-CLINIQUE DE 110 DOSSIERS DE LMNH DE L'ENFANT	113
MATERIEL ET METHODES	115
Les observations	118-132
RÉSULTATS	133
COMMENTAIRES	133
répartition selon l'âge et le sexe	133
localisations initiales	135
valeur pronostique des localisations initiales	138
bilan d'extension	141

Résultats de la thérapeutique	153
chimiothérapie	155
chirurgie	166
radiothérapie	168
Inconvénients du traitement	171
Questions posées par cette série	172
CONCLUSIONS	181
PROPOSITIONS PRATIQUES	182
BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE II	187-193

CHAPITRE III - INDIVIDUALISATION DU LYMPHOME DE BURKITT	191
INDIVIDUALISATION ANATOMIQUE	202
INDIVIDUALISATION CLINIQUE	203
dans la littérature	203
dans la série lyonnaise	211
INDIVIDUALISATION PATHOGENIQUE	216
GÉNÉRALITÉS	216
RELATION LYMPHOME DE BURKITT ET VIRUS EPSTEIN-BARR	220
Quel est le problème ?	220
Comment le résoudre ?	224
Résultats préliminaires	225
Premier cas français de LB associé au VEB	225
Etude de 28 cas lyonnais. Première estimation sur l'incidence en France.	233
Mise en évidence d'une sérologie VEB élevée dans tous les cas d'enfants nord-africains.	239
16 cas français VEB +	242
Etude des leucémies	243

ROLE EVENTUEL DES ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES DANS LE LYMPHOME DE BURKITT	244
Généralités	244
Observation clinique	249
Matériel et méthodes	253
Résultats	254
Commentaires	257
CONCLUSIONS PROSPECTIVES	259
CONCLUSIONS	264
BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE III	

